

Family list

12 family members for:

WO9633973

Derived from 10 applications.

- 1 1,4-DISUBSTITUIERTE PIPERIDINDERIVATE**
Publication info: **AT269305T T** - 2004-07-15
- 2 1,4-disubstituted piperidine derivatives**
Publication info: **AU700837 B2** - 1999-01-14
- 3 1,4-disubstituted piperidine derivatives**
Publication info: **AU5513996 A** - 1996-11-18
- 4 1,4-DI-SUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**
Publication info: **CA2218479 A1** - 1996-10-31
- 5 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**
Publication info: **DE69632728D D1** - 2004-07-22
- 6 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**
Publication info: **DE69632728T T2** - 2004-10-14
- 7 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**
Publication info: **EP0823423 A1** - 1998-02-11
EP0823423 A4 - 1998-09-02
EP0823423 B1 - 2004-06-16
- 8 No English title available**
Publication info: **JP2993124B2 B2** - 1999-12-20
- 9 1,4-di-substituted piperidine derivatives**
Publication info: **US5750540 A** - 1998-05-12
- 10 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**
Publication info: **WO9633973 A1** - 1996-10-31

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

世界知的所有権機関

国際事務局

PCT



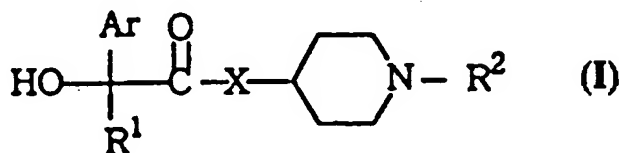
B10

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 211/46, 211/58, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K 31/445, 31/505 // (C07D 401/12, 211:00, 213:00) (C07D 401/12, 211:00, 235:00) (C07D 401/12, 207:00, 211:00) (C07D 401/12, 211:00, 239:00) (C07D 405/12, 211:00, 307:00) (C07D 409/12, 211:00, 333:00) (C07D 417/12, 211:00, 277:00)	A1	(11) 国際公開番号 WO96/33973 (43) 国際公開日 1996年10月31日 (31.10.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01128 (22) 国際出願日 1996年4月25日 (25.04.96) (30) 優先権データ 特願平7/129827 1995年4月28日 (28.04.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 土谷義己 (TSUCHIYA, Yoshimi) [JP/JP] 野本貴史 (NOMOTO, Takashi) [JP/JP] 大沢浩一 (OHSAWA, Hirokazu) [JP/JP] 川上久美子 (KAWAKAMI, Kumiko) [JP/JP] 大脇健二 (OHWAKI, Kenji) [JP/JP] 錦辺 優 (NISHIKIBE, Masaru) [JP/JP] 〒300-33 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)	(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**(54) 発明の名称** 1,4-ジ置換ピペリジン誘導体**(57) Abstract**

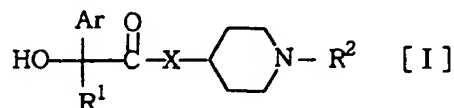
Novel 1,4-disubstituted piperidine derivatives represented by general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Ar represents phenyl wherein one or two arbitrary hydrogen atoms on its ring may be substituted by substituent(s) selected from the group consisting of halogeno and lower alkyl or an aromatic



5- or 6-membered heterocycle having one or two heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; R¹ represents C₃₋₆ cycloalkyl or C₃₋₆ cycloalkenyl; R² represents saturated or unsaturated aliphatic C₅₋₁₅ hydrocarbon group; and X represents O or NH. The compounds have a selective antagonism against the muscarine M₃ receptor and a high safety with little side effect. Thus they are useful in the treatment or prevention of respiratory diseases such as asthma, chronic respiratory obstruction and pulmonary fibrosis, urological diseases accompanied with urination disorders such as frequent urination, urgency of micturition and urinary incontinence and digestive diseases such as convulsion or motion hyperenergia of the digestive tracts and irritable large intestine.

(57) 要約

本発明は、一般式



[式中、Arは環上の任意の1～2個の水素原子がハロゲン原子および低級アルキル基よりなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、または酸素原子、窒素原子及び硫黄原子よりなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有する5または6員のヘテロ芳香環基を表し、R¹は炭素数3～6個のシクロアルキル基または炭素数3～6個のシクロアルケニル基を表し、R²は炭素数5～15個の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、そしてXはOまたはNHを表す]で示される新規な1,4-ジ置換ピペリジン誘導体及び薬学的に許容されうる塩を提供する。

本発明の化合物は、選択的ムスカリンM₃受容体拮抗作用を有しており、副作用が少なく安全で、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症等の呼吸器系疾患、頻尿、尿意切迫感、尿失禁等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患、過敏性大腸、消化管の痙攣もしくは運動機能亢進等の消化器系疾患の治療または予防のために有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MD	モルドヴァ共和国	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MK	マケドニア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 1 -

明 細 書

1. 4-ジ置換ピペリジン誘導体

5 技術分野

本発明は、新規な1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体、並びにその製造方法及び医薬、特に各種の呼吸器系疾患、泌尿器系疾患または消化器系疾患の治療または予防のための使用に関する。

背景技術

10 ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物は気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渇、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少、頻脈等を引き起こすことが知られている [Basic and Clinical
Pharmacology 4th Ed., (APPLETON &
15 LANGE) PP83-PP92, (1989); Drug News
& Perspective, 5 (6), PP345-PP352
(1992) 等参照]。

このムスカリン受容体には3種のサブタイプが存在し、M₁受容体は主に脳に、M₂受容体は心臓等に、そしてM₃受容体は平滑筋や腺組織に存在する。ムスカリン受容体に拮抗作用を有する化合物は、現在までに数多く知ら
20 れているが、既存の化合物はムスカリン受容体の3種のサブタイプに対して非選択的に拮抗するため、呼吸器系疾患の治療剤または予防剤として用いようとする場合、口渇、悪心、散瞳等の副作用、特にM₂受容体に起因する心悸亢進等の心臓に関わる副作用が問題となり、その改善が強く求められている。

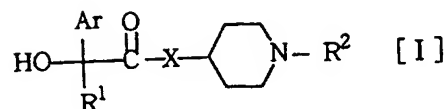
25 発明の開示

本発明は、一般式 [I]

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 2 -



5

[式中、Arは環上の任意の1～2個の水素原子がハロゲン原子および低級アルキル基よりなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、または酸素原子、窒素原子及び硫黄原子よりなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有する5または6員のヘテロ芳香環基を表し、R¹は炭素数3～6個のシクロアルキル基または炭素数3～6個のシクロアルケニル基を表し、R²は炭素数5～15個の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、そしてXはOまたはNHを表す]で示される新規な1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体及び薬学的に許容されうる塩を提供するものである。

10

本発明により提供される上記式[I]の化合物は、有効な選択的ムスカリンM₃受容体拮抗作用を有しており、そのため、副作用が少なく安全であり、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症等の呼吸器系疾患；頻尿、尿意切迫感、尿失禁等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；過敏性大腸、消化管の痙攣もしくは運動機能亢進等の消化器系疾患の治療または予防のために極めて有用である。

15

以下に、本発明についてさらに詳細に説明する。

20

本明細書において、「ハロゲン原子」なる語はフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を包含する。

「低級アルキル基」なる語は、炭素数1～6個の直鎖状または分岐状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

25

「酸素原子、窒素原子及び硫黄原子よりなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有する5または6員のヘテロ芳香環基」としては、例えば、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、3-イソオキ

30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 3 -

5 サゾリル基、5-イソオキサゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、2-ピラジニル基が挙げられる。

10 「炭素数3～6個のシクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

「炭素数3～6個のシクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロベニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基が挙げられる。

15 「炭素数5～15個の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基」は、炭素数5～15個の直鎖状もしくは分岐状であり、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基及びシクロアルキルアルケニル基、ビスシクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスシクロアルキルアルキル基及びビスシクロアルキルアルケニル基、シクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル基及びシクロアルケニルアルケニル基、ビスシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスシクロアルケニルアルキル基及びビスシクロアルケニルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、シクロアルケニルアルキニル基等を包
20 含する。

25 そのような脂肪族炭化水素基としては、具体的に例えば、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシ
30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 4 -

ル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、2, 4-ジメチルペンチル基、2-エチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルペンチル基、ヘプチル基、4-メチルヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基等のアルキル基；

3-メチル-2-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、3-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、4-メチル-2-ヘキセニル基、4-メチル-3-ヘキセニル基、4-メチル-4-ヘキセニル基、5-メチル-2-ヘキセニル基、5-メチル-3-ヘキセニル基、5-メチル-4-ヘキセニル基、5-メチル-2-ヘプテニル基、5-メチル-3-ヘプテニル基、5-メチル-4-ヘプテニル基、5-メチル-5-ヘプテニル基、3, 5-ジメチル-2-ペンテニル基、3, 5-ジメチル-3-ペンテニル基、4, 5-ジメチル-2-ヘキセニル基、4, 5-ジメチル-3-ヘキセニル基、4, 5-ジメチル-4-ヘキセニル基、オクチニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基等のアルケニル基；

2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基、4-メチル-3-ペンチニル基、4-メチル-4-ペンチニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、4-メチル-2-ヘキシニル基、4-メチル-3-ヘキシニル基、4-メチル-4-ヘキシニル基、オクチニル基、ノニニル基、デシニル基、ウンデシニル基、ドデシニル基、トリデシニル基、テトラデシニル基、ペンタデシニル基等のアルキニル基；

シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロプロピルブチル基、シクロプロピルペンチル基、シクロプロピルヘキシル基、シクロプロピルヘプチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロブチルプロピル基、シクロブチルブチル基、シクロブチルペンチル基、シクロ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 5 -

ペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルプロピル基、
シクロペンチルブチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル
基、シクロヘキシルプロピル基、シクロヘキシルブチル基、シクロヘブチル
メチル基、シクロヘブチルエチル基、シクロヘブチルプロピル基、シクロヘ
5 ブチルブチル基、シクロオクチルメチル基、シクロオクチルエチル基、シク
ロオクチルプロピル基、シクロオクチルブチル基、1-メチルシクロペンチ
ルメチル基、2-メチルシクロペンチルメチル基、3-メチルシクロペンチ
ルメチル基、1-エチルシクロペンチルメチル基、2-エチルシクロペンチ
ルメチル基、3-エチルシクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチ
10 ル基、2-(1-メチルシクロペンチル)エチル基、2-(2-メチルシク
ロペンチル)エチル基、2-(3-メチルシクロペンチル)エチル基、2-
(1-エチルシクロペンチル)エチル基、2-(2-エチルシクロペンチ
ル)エチル基、2-(3-エチルシクロペンチル)エチル基、1-メチルシ
クロヘキシルメチル基、2-メチルシクロヘキシルメチル基、3-メチルシ
15 クロヘキシルメチル基、4-メチルシクロヘキシルメチル基、1-エチルシ
クロヘキシルメチル基、2-エチルシクロヘキシルメチル基、3-エチルシ
クロヘキシルメチル基、4-エチルシクロヘキシルメチル基、シクロヘキシ
ルエチル基、2-(1-メチルシクロヘキシル)エチル基、2-(2-メチ
ルシクロヘキシル)エチル基、2-(3-メチルシクロヘキシル)エチル
20 基、2-(4-メチルシクロヘキシル)エチル基、2-(1-エチルシク
ロヘキシル)エチル基、2-(2-エチルシクロヘキシル)エチル基、2-
(3-エチルシクロヘキシル)エチル基、2-(4-エチルシクロヘキシ
ル)エチル基、1-メチルシクロヘブチルメチル基、2-メチルシクロヘブ
チルメチル基、3-メチルシクロヘブチルメチル基、4-メチルシクロヘブ
25 チルメチル基、1-エチルシクロヘブチルメチル基、2-エチルシクロヘブ
チルメチル基、3-エチルシクロヘブチルメチル基、4-エチルシクロヘブ
チルメチル基、2-シクロヘブチルエチル基、2-(1-メチルシクロヘブ
チル)エチル基、2-(1-メチルシクロヘブチル)エチル基、2-(2-
メチルシクロヘブチル)エチル基、2-(3-メチルシクロヘブチル)エチ
30 ル基、2-(4-メチルシクロヘブチル)エチル基、2-(1-エチルシク

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 6 -

ロヘブチル) エチル基、2 - (2 - エチルシクロヘブチル) エチル基、2 -
(3 - エチルシクロヘブチル) エチル基、2 - (4 - エチルシクロヘブチル)
エチル基、1 - メチルシクロオクチルメチル基、2 - メチルシクロオク
チルメチル基、3 - メチルシクロオクチルメチル基、4 - メチルシクロオク
チルメチル基、5 - メチルシクロオクチルメチル基、1 - エチルシクロオク
チルメチル基、2 - エチルシクロオクチルメチル基、3 - エチルシクロオク
チルメチル基、4 - エチルシクロオクチルメチル基、5 - エチルシクロオク
チルメチル基、2 - (1 - メチルシクロオクチル) エチル基、2 - (2 - メ
チルシクロオクチル) エチル基、2 - (3 - メチルシクロオクチル) エチル
基、2 - (4 - メチルシクロオクチル) エチル基、2 - (5 - メチルシクロ
オクチル) エチル基、2 - (1 - エチルシクロオクチル) エチル基、2 -
(2 - エチルシクロオクチル) エチル基、2 - (3 - エチルシクロオクチル)
エチル基、2 - (4 - エチルシクロオクチル) エチル基、2 - (5 - エ
チルシクロオクチル) エチル基等のシクロアルキル環上の任意の水素原子が
低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基；
シクロプロピリデンエチル基、シクロプロピリデンプロピル基、シクロプロ
ピリデンブチル基、シクロプロピリデンペンチル基、シクロブチリデンエチ
ル基、シクロブチリデンプロピル基、シクロブチリデンブチル基、シクロブ
チリデンペンチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペンチリデン
プロピル基、シクロペンチリデンブチル基、シクロペンチリデンペンチル基、
シクロヘキシリデンエチル基、シクロヘキシリデンプロピル基、シクロヘキ
シリデンブチル基、シクロヘキシリデンペンチル基、シクロヘブチリデンエ
チル基、シクロヘブチリデンプロピル基、シクロヘブチリデンブチル基、シ
クロヘブチリデンペンチル基、シクロオクチリデンエチル基、シクロオクチ
リデンプロピル基、シクロオクチリデンブチル基、シクロオクチリデンペン
チル基等のシクロアルキリデンアルキル基；
シクロプロピルプロペニル、シクロプロピルブテニル基、シクロプロピルペ
ンテニル基、シクロプロピルヘキセル基、シクロプロピルヘブテニル基、シ
クロブチルプロペニル基、シクロブチルブテニル基、シクロブチルペンテ
ニル基、シクロペンチルプロペニル基、シクロペンチルブテニル基、シクロ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 7 -

ンチルペンテニル基、シクロヘキシルプロペニル基、シクロヘキシルブテニル基、シクロヘキシルペンテニル基、シクロヘプチルプロペニル基、シクロオクチルプロペニル基等のシクロアルキルアルケニル基；

ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-1-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-7-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-1-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-1-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-7-イルエチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-1-イルエチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-イルエチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-3-イルエチル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-1-イルメチル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-2-イルメチル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-3-イルメチル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-8-イルメチル基、ビスクロ [4. 4. 0] デカー-1-イルメチル基、ビスクロ [4. 4. 0] デカー-2-イルメチル基、ビスクロ [4. 4. 0] デカー-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 3. 0] ノナー-1-イルメチル基、ビスクロ [4. 3. 0] ノナー-2-イルメチル基、ビスクロ [4. 3. 0] ノナー-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 3. 0] ノナー-7-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 1] ノナー-1-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 1] ノナー-2-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 1] ノナー-3-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 1] ノナー-9-イルメチル基、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-1-イルメチル基、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イルメチル基、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イルメチル基、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イルメチル基等のビスクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスクロアルキルアルキル基；

ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-1-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-イ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 8 -

ルエテニル基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプター-7-イルエテニル基等のビスクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスクロアルキルアルケニル基；

5 シクロプロピルプロピニル、シクロプロピルブチニル基、シクロプロピルペンチニル基、シクロプロピルヘキシニル基、シクロプロピルヘブチニル基、シクロブチルプロピニル基、シクロブチルブチニル基、シクロブチルペンチニル基、シクロペンチルプロピニル基、シクロペンチルブチニル基、シクロペンチルペンチニル基、シクロヘキシルプロピニル基、シクロヘキシルブチニル基、シクロヘキシルペンチニル基等のシクロアルキルアルキニル基；

10 シクロプロペニルエチル基、シクロプロペニルプロピル基、シクロプロペニルブチル基、シクロプロペニルペンチル基、シクロプロペニルヘキシル基、シクロプロペニルヘブチル基、シクロブテニルメチル基、シクロブテニルエチル基、シクロブテニルプロピル基、シクロペンテニルメチル基、シクロヘキセニルメチル基、シクロヘキセニルエチル基、シクロヘブテニルメチル基、シクロヘブテニルエチル基、シクロオクテニルメチル基、シクロオクテニルエチル基、(1-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(1-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(1-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-4-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-5-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-4-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-5-シクロペンテニル)メチル基、(1-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(1-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(1-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-4-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-5-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-6-シクロヘキセニル)

25

30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 9 -

メチル基、(3-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-4-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-5-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-6-シクロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(1-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(1-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(1-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(1-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-5-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-6-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-7-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-5-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-6-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-7-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-5-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-6-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-7-シクロヘプテニル)メチル基、(1-メチル-1-シクロオクテニル)メチル基、(1-メチル-2-シクロオクテニル)メチル基、(1-メチル-3-シクロオクテニル)メチル基、(1-メチル-4-シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-3-シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-4-シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-5-シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-6-シクロオクテニル)メチル

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 10 -

基、(2-メチル-7-シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-8-シクロオクテニル)メチル基、(3-メチル-1-シクロオクテニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロオクテニル)メチル基、(3-メチル-3-シクロオクテニル)メチル基、(3-メチル-4-シクロオクテニル)メチル基、
5 (3-メチル-5-シクロオクテニル)メチル基、(3-メチル-6-シクロオクテニル)メチル基、(3-メチル-7-シクロオクテニル)メチル基、(3-メチル-8-シクロオクテニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロオクテニル)メチル基、(4-メチル-2-シクロオクテニル)メチル基、(4-メチル-3-シクロオクテニル)メチル基、(4-メチル-4-シクロオクテニル)メチル基、(4-メチル-5-シクロオクテニル)メチル基、(4-メチル-6-シクロオクテニル)メチル基、(4-メチル-7-シクロオクテニル)メチル基、(4-メチル-8-シクロオクテニル)メチル基、(5-メチル-1-シクロオクテニル)メチル基、(5-メチル-2-シクロオクテニル)メチル基、(5-メチル-3-シクロオクテニル)メチル基、(5-メチル-4-シクロオクテニル)メチル基等のシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル基；

ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-1-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-1-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-1-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-2-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-2-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-7-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-2-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-1-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-2-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-3-イルエチル基、ビスクロ

WO-96/33973

PCT/JF96/01128

- 11 -

[4. 1. 0] ヘプター-2-エン-4-イルエチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-7-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-1-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-2-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-3-イルエチル基等のビシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビシクロアルケニルアルキル基；

ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-1-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-1-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-1-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-2-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-2-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-3-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-3-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-3-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-7-イルエテニル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-2-イルエテニル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-3-イルエテニル基等のビシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビシクロアルケニルアルケニル基；

シクロプロペニルプロペニル基、シクロプロペニルブテニル基、シクロブテニルブテニル基、シクロペンテニルプロペニル基、シクロペンテニルブテニル基、シクロプロペニルペンテニル基、シクロプロペニルヘキセニル基、シクロプロペニルヘプテニル基、シクロブテニルプロペニル基、シクロヘキセニルプロペニル基、シクロヘキセニルブテニル基等のシクロアルケニルアルケニル基；

シクロプロペニルプロピニル基、シクロプロペニルブチニル基、シクロプロペニルペンチニル基、シクロプロペニルヘキシニル基、シクロプロペニルヘプチニル基、シクロブテニルプロピニル基、シクロブテニルブチニル基、シクロペンテニルプロピニル基、シクロペンテニルブチニル基、シクロヘキセニルプロピニル基、シクロヘキセニルブチニル基等のシクロアルケニルアルキニル基等が挙げられる。

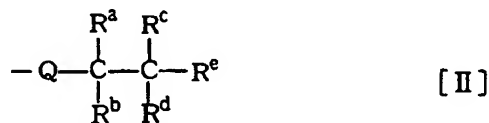
WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 12 -

前記一般式 [I] において、

- (1) A_r は環上の任意の 1～2 個の水素原子がハロゲン原子および低級アルキル基よりなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、または酸素原子、窒素原子及び硫黄原子よりなる群から選ばれる 1～2 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員のヘテロ芳香環基を表し、中でも、環上の任意の 1～2 個の水素原子がフッ素原子およびメチル基よりなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、または 2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、3-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、2-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基が好適である。
- (2) R^1 は炭素数 3～6 個のシクロアルキル基または炭素数 3～6 個のシクロアルケニル基を表し、特にシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロペンテニル基が好ましい。
- (3) X は O または NH を表し、中でも NH が好ましい。
- (4) R^2 は炭素数 5～15 個の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、中でも下記式 [I I] で示される基が好適である。



- 式中、 Q は炭素数 1～4 個、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基またはテトラメチレン基等を表し、

R^a および R^c はそれぞれ水素原子を表すか、または R^a および R^c は一緒になって単結合を形成し、

- R^b 、 R^d および R^e は同一もしくは相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基または炭素数 3～8 個のシクロアルキル基、シクロアルケニル

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 13 -

基、ビスクロアルキル基若しくはビスクロアルケニル基を表すか、或いは R^b と R^c または R^d と R^e は、それぞれ一緒になって炭素数 3～8 個のシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ビスクロアルキル基またはビスクロアルケニル基を形成する。

5 本発明の式 [I] の化合物の具体例としては、後記実施例に掲げるもののほか、次のものを例示することができる。

N- [1- (3-メチルヘキシル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

10 N- [1- (5-メチルヘキシル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

N- [1- (3, 3-ジメチルヘプチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

N- [1- (2-メチルヘプチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

15 N- [1- (3-メチルヘプチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

N- [1- (3-エチルヘキシル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

20 N- [1- (3-エチルヘプチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

N- [1- (E) - (3-メチル-2-ヘキセニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

N- [1- (Z) - (3-メチル-2-ヘキセニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

25 N- [1- (E) - (4-メチル-3-オクテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

N- [1- (Z) - (4-メチル-3-オクテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

30 N- [1- (E) - (3-メチル-3-ヘキセニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 14 -

- N- [1- (Z) - (3-メチル-3-ヘキセニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (3-ヘキシニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
5 N- [1- (3-メチル-4-ペンチニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- [2- (2-メチルシクロペンチル) エチル] ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
10 N- [1- (3-シクロヘキシルプロピル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2- (3-フリル) -2-ヒドロキシアセトアミド、
N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (3-ピラゾリル) アセトアミド、
15 N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (4-ピラゾリル) アセトアミド、
N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (3-イソキサゾリル) アセトアミド、
20 N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (4-イソキサゾリル) アセトアミド、
N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (5-イソキサゾリル) アセトアミド、
N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (3-イソチアゾリル) アセトアミド、
25 N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (4-イソチアゾリル) アセトアミド、
N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (5-イソチアゾリル) アセトアミド、
30 N- (1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル) -2-シクロペン

WO 96/33973

PCT/JF96/01128

- 15 -

- チル-2-ヒドロキシ-2-(2-イミダゾリル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(4-イミダゾリル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(2-オキサゾリル)アセトアミド、
5 N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(4-オキサゾリル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(5-オキサゾリル)アセトアミド、
10 N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(5-チアゾリル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
15 チル-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリダジニル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリダジニル)アセトアミド、
20 N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(2-ピリミジニル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリミジニル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
25 チル-2-ヒドロキシ-2-(2-ピラジニル)アセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペン
チル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
30 N-[1-(3-シクロヘキセニル)メチルピペリジン-4-イル]-2-

PCT/JP96/01128

WO 96/33973

- 16 -

- シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (2-シクロヘプテニル) メチルピペリジン-4-イル] -2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (3-シクロヘプテニル) メチルピペリジン-4-イル] -2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
5 N- [1- (4-シクロヘプテニル) メチルピペリジン-4-イル] -2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (3-シクロブチリデンプロピル) ピペリジン-4-イル] -2-
-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
10 N- [1- (3-シクロペンチリデンエチル) ピペリジン-4-イル] -2-
-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (E) - (4-シクロペンチル-3-ペンテニル) ピペリジン-
4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトア
ミド、
15 N- [1- (Z) - (4-シクロペンチル-3-ペンテニル) ピペリジン-
4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトア
ミド、
N- [1- (E) - (3-シクロペンチル-2-プロベニル) ピペリジン-
4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトア
20 ミド、
N- [1- (Z) - (3-シクロペンチル-2-プロベニル) ピペリジン-
4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトア
ミド、
N- [1- (E) - (4-シクロペンチル-2-ブテニル) ピペリジン-4
25 -イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミ
ド、
N- [1- (Z) - (4-シクロペンチル-2-ブテニル) ピペリジン-4
-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミ
ド、
30 N- [1- (3-シクロペンチル-2-プロベニル) ピペリジン-4-イ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 17 -

ル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
N - [1 - (4 - シクロペンチル - 2 - ブチニル) ピペリジン - 4 - イル]
- 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
N - {1 - [2 - (1 - シクロペンテニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル}
5 ル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
N - {1 - [2 - (5 - メチル - 1 - シクロペンテニル) エチル] ピペリジ
ン - 4 - イル} - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセ
トアミド、
N - {1 - [(Z) - 3 - (1 - シクロヘキセニル) - 2 - プロベニル] ピ
10 ペリジン - 4 - イル} - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニ
ルアセトアミド、
N - {1 - [(E) - 3 - (1 - シクロヘキセニル) - 2 - プロベニル] ピ
ペリジン - 4 - イル} - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニ
ルアセトアミド、
15 N - {1 - [(E) - 4 - (3 - シクロヘキセニル) - 3 - ブテニル] ピペ
リジン - 4 - イル} - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル
アセトアミド、
N - {1 - [(Z) - 4 - (3 - シクロヘキセニル) - 3 - ブテニル] ピペ
リジン - 4 - イル} - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル
20 アセトアミド、
N - {1 - [3 - (1 - シクロヘキセニル) - 2 - プロピニル] ピペリジン
- 4 - イル} - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセト
アミド、
N - {1 - [4 - (3 - シクロヘキセニル) - 3 - ブチニル] ピペリジン -
25 4 - イル} - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトア
ミドなど。

本発明の化合物は、その置換の態様によって、光学異性体、ジアステレオ
異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在することがあるが、本発明の化合
物はこれら全ての立体異性体およびそれらの混合物をも包含する。

30 また、本発明の化合物は、薬学的に許容しうる塩の形態で存在することが

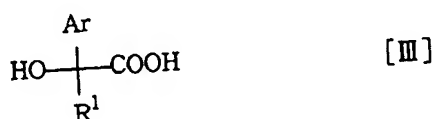
PCT/JP96/01128

WO 96/33973

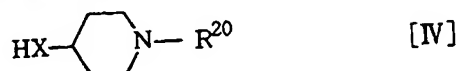
- 18 -

でき、そのような塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機カルボン酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トル

エンズルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられる。
 本発明の前記一般式 [I] の化合物は、例えば、
 (a) 一般式 [III]

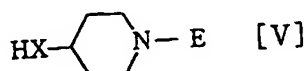


[式中、Ar および R¹ は前記の意味を有する] で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を、一般式 [IV]



[式中、R²⁰ は炭素数 5～15 個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基または保護もしくは未保護のオキシ基を有する炭素数 2～14 個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、そして X は前記の意味を有する] で示される化合物またはその塩と反応させ、そして R²⁰ が保護もしくは未保護のオキシ基を有する炭素数 2～14 個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基である場合には、得られる生成物を、必要に応じて脱保護したのち、ウィティッヒ反応に付し、そして更に必要に応じて、存在する二重結合を還元するか、或いは

(b) 上記一般式 [III] のカルボン酸またはその反応性誘導体を一般式 [V]

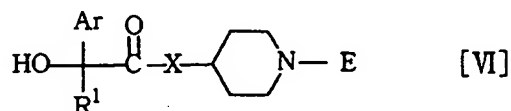


[式中、E はイミノ基の保護基を表し、X は前記の意味を有する] で示される化合物またはその塩と反応させ、得られる一般式 [VI]

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 19 —



5 [式中、Ar、R¹、XおよびEは前記の意味を有する] で示される化合物を脱保護した後、一般式 [V I I] または [V I I I]



10 [式中、R²¹およびR²²は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子または低級アルキル基を表し、R²³は水素原子または炭素数1～12個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、Lは脱離基を表し、そしてR²⁰は前記の意味を有する] で示される化合物と、必要に応じて、塩基の存在下に反応させ、そしてR²⁰が保護もしくは未保護のオキシ基を有する炭素数2～14個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基である式 [V I I] の化合物
15 または式 [V I I I] の化合物を反応させた場合には、得られる生成物を、必要に応じて脱保護したのち、ウィティッヒ反応に付し、そして更に必要に応じて、存在する二重結合を還元するか、或いは

(c) 上記一般式 [V I] の化合物を脱保護した後、一般式 [I X]



20

[式中、R²⁴は炭素数4～14個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基を表す] で示される化合物と還元的アルキル化反応に付すことより製造することができる。

25 上記式 [I V] 及び [V I I] において、R²⁰によって、表されうる「保護または未保護のオキシ基を有する炭素数2～14個の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、CH₂CHO、CH₂CH₂CHO、CH₂CH₂-CO-CH₃等のようなアルキレン鎖にオキシ基を有する基またはCH₂-CH(OR⁶)(OR⁷)、CH₂CH₂-CH(OR⁶)(OR⁷)、CH₂C(CH₃)(OR⁶)(OR⁷) [ここで、R⁶およびR⁷
30 はそれぞれ低級アルキル基を表すかまたはR⁶とR⁷が一緒になってエチレン

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

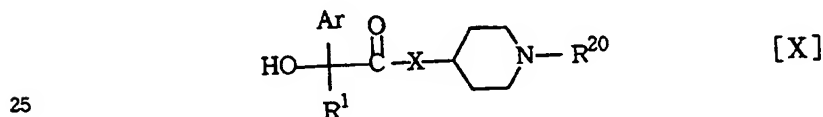
- 20 -

基またはトリメチレン基を形成する) 等のようなアルキル鎖にアセタールまたはケタールの形で保護されたオキシ基を有する脂肪族炭化水素基が含まれる。

また、上記式 [V I I] において、L によって表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

さらに、上記式 [V] および [V I] において、E によって表される「イミノ基の保護基」としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等の低級アルカノイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特に、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

前記製造工程 (a) において、式 [I I I] のカルボン酸は、式 [I V] の化合物またはその塩と適当な縮合剤の存在下で反応せしめられ、下記一般式 [X]



[式中、Ar、R¹、XおよびR²⁰は前記の意味を有する] で表されるカップリング化合物が得られる。

上記縮合反応において、出発原料として使用される式 [I I I] のカルボン酸は、例えば、S. B. カディン (K a d i n) らの方法 [J. O r g.

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 21 -

Chem. , 27 卷, 240-245 頁 (1962 年)] 等に従って、容易に製造することができる。

また、上記反応において用いられる縮合剤としては、カルボキシル基と水酸基またはアミノ基との間の縮合反応に際して有機合成化学分野で通常用いられる、例えば、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等が挙げられ、特に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドが好ましい。

これら縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、式 [I I I] の化合物 1 モルに対して 1~5 当量、特に 1~2 当量の範囲内とすることができる。

また、上記縮合反応は、必要に応じて、塩基の存在下で実施することができる、用いる塩基としては、例えば、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に4-ジメチルアミノピリジンが好ましい。

該縮合反応は不活性な溶媒中で行うことが好ましく、そのような不活性有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N -ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、または上記溶媒の混合物が挙げられ、特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N -ジメチルホルムアミド、ジオキサンが好ましい。

反応温度は、通常、-70℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-20℃~100℃の範囲内とすることができ、かかる条件下に反応は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間で終了せしめることができる。

式 [I I I] の化合物に対する式 [I V] の化合物またはその塩の使用割合は、厳密に制限されるものではなく、これら化合物の種類や用いる反応条件等に応じて変えることができるが、通常、式 [I I I] の化合物 1 モルあ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 22 -

たり式 [I V] の化合物またはその塩は、1～5 モル、好ましくは1～2 モルの範囲内で使用することができる。

また、前記式 [X] のカップリング化合物は、式 [I I I] のカルボン酸を反応性誘導体に変換した後、式 [I V] の化合物またはその塩と縮合させることによっても得ることができる。

式 [I I I] のカルボン酸の反応性誘導体としては、例えばエステル化またはアミド化反応においてカルボキシル基の活性化のために有機合成化学の分野で通常使用される、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が挙げられる。

式 [I I I] のカルボン酸の混合酸無水物は、式 [I I I] のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド、ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができ、活性エステルは、式 [I I I] のカルボン酸を常法に従って、例えばN, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 -エチル - 3 - (3 -ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド - トリフェニルホスフィン等の縮合剤の存在下、例えばN - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシフタルイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN - ヒドロキシ化合物；4 - ニトロフェノール、2, 4 - ジニトロフェノール、2, 4, 5 - トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させ得ることができ、活性アミドは、式 [I I I] のカルボン酸を常法に従って、例えば1, 1' - カルボニルジイミダゾール、1, 1' - カルボニルビス (2 - メチルイミダゾール) 等と反応させることにより得ることができる。

式 [I I I] のカルボン酸の反応性誘導体と式 [I V] の化合物またはその塩との縮合反応は、不活性な溶媒中で行うことが好ましく、そのような不活性有機溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレンまたは上記溶媒の混合物が挙げられ、特にジエチルエー

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 23 -

ル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン等が好ましい。

反応温度は、通常、 -70°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲内とすることができる。

5 また、式 [I I I] のカルボン酸の反応性誘導体に対する式 [I V] の化合物またはその塩の使用割合は厳密に制限されるものではなく、該反応性誘導体の種類等に応じて変えることができるが、通常、式 [I I I] のカルボン酸の反応性誘導体 1 モルあたり式 [I V] の化合物またはその塩は 1～5 モル、好ましくは 1～2 モルの範囲内で用いることができる。

10 上記縮合反応において、式 [I V] の化合物として、 R^{20} が炭素数 5～15 の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基であるものを用いた場合には、 R^{20} が上記の意味を有する式 [X] の化合物、すなわち、本発明の式 [I] の化合物が直接得られる。

15 一方、式 [I V] の化合物として、 R^{20} が保護もしくは未保護のオキシ基を有する炭素数 2～14 の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基であるものを用いた場合には、得られる R^{20} が上記の意味を有する式 [X] の化合物は、そのまままたは保護基を除去した後、ウィティッヒ反応に付し、そして必要に応じて、存在する二重結合を還元することにより、本発明の式 [I] の化合物に導くことができる。

20 式 [X] の化合物における保護されたオキシ基からの保護基の除去は、通常、含水溶媒中で無機酸、有機酸、弱酸性塩等を用いて行うことができ、該無機酸としては、例えば、塩酸、硫酸等が挙げられ、有機酸としては、例えばパラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸等が挙げられ、また、該弱酸性塩としては、例えば、塩化アンモニウム、
25 ピリジニウム パラトルエンスルホネート等が挙げられる。含水溶媒としては、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフラン、含水ジオキサン等が好ましい。反応は通常、触媒量～5 当量、好ましくは、触媒量～1 当量の酸または塩を用いて $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温～ 50°C の温度にて行うことができる。

30 また、ウィティッヒ反応は、適宜保護基が除去された式 [X] の化合物

PCT/JP96/01128

WO 96/33973

- 24 -

を、例えば、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子で置換されている炭素数
1～12個の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素とトリフェニルホスフィン
とから形成されるホスホニウム塩を不活性溶媒中、適当な塩基で処理するこ
とにより得られるイリド化合物と反応させることにより行われる。該不活性
5 溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテ
ル、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド等を用
いることができる。また該塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素
化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキ
シド、カリウム tert-ブトキシド、n-ブチルリチウム、sec
10 -ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられ、好ましくは
水素化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、n-ブチルリチ
ウム等を用いることができる。反応温度は、上記のイリド化合物の生成反応
及びウィティッヒ反応共に、通常、-25℃～100℃、好ましくは0℃～
50℃の範囲内とすることができ、式[X]のオキソ化合物に対してイリド
15 化合物は通常1～5当量、好ましくは1～2当量の範囲内で用いることがで
きる。

さらに、以上の如く得られる化合物のピペリジン環のN-置換基中に存在
する二重結合は、必要に応じて還元することにより飽和結合にすることがで
きる。該二重結合の還元は、通常、例えばメタノール、エタノール、水、酢
20 酸等の不活性溶媒またはその混合溶媒中、例えばパラジウム-炭素触媒、水
酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金触媒等の触媒を用いて、好まし
くは約1～約20 kg/cm²の水素圧下に、好ましくは約0℃～約40℃
の範囲内の温度で10分間～24時間接触還元することにより行うことがで
きる。

25 また、製造工程(b)において、第一段階における式[III]のカルボ
ン酸またはその反応性誘導体と式[V]のピペリジン誘導体との縮合反応
は、製造工程(a)における式[III]のカルボン酸またはその反応性誘
導体と式[IV]の化合物との縮合反応と同様にして実施することができ
る。

30 この縮合反応により得られる前記式[VI]の化合物は、次いで、イミノ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 25 —

基の保護基が除去される。

式 [VI] の化合物からのイミノ保護基の除去は、それ自体既知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著, John Wiley & Sons 社 (1981 年) 等に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、例えば、酸または塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

酸による加溶媒分解は、通常、例えば塩化メチレン、アニソール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール等の不活性溶媒若しくはそれらと水との混合溶媒中か、または溶媒の非存在下で、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等の酸を用いて、好ましくは約 0℃～約 100℃の範囲内の温度で 10 分間～24 時間処理することにより行うことができる。

塩基による加溶媒分解は、通常、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒またはそれらと水との混合溶媒中、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を、好ましくは約 -20℃～約 80℃の範囲内の温度で 10 分間～24 時間作用させることにより行われる。

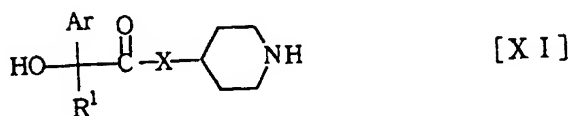
接触還元は、通常、例えばメタノール、エタノール、水、酢酸等の不活性溶媒またはその混合溶媒中、例えばパラジウム-炭素触媒、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金触媒等の触媒を用いて、好ましくは約 1～約 20 kg/cm² の水素圧下に、好ましくは約 0℃～約 40℃の範囲内の温度で 10 分間～24 時間接触還元することにより行われる。

かくして得られる一般式 [XI]

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 26 -



5

〔式中、Ar、R¹およびXは前記の意味を有する〕で表される化合物は、第2段階において、式〔VII〕または〔VIII〕の化合物と、必要に応じて、塩基の存在下に反応せしめられる。

10

式〔XI〕の化合物と式〔VII〕または〔VIII〕の化合物との反応は、適当な溶媒中、通常、ほぼ等モル量またはどちらか一方を少過剰量（例えば、式〔XI〕の化合物1モルあたり式〔VII〕または〔VIII〕の化合物1～1.3モルの割合で）使用して行われるが、必要に応じてどちらか一方を大過剰使用して行うこともできる。また必要に応じて適当な塩基や反応助剤を用いて行うこともできる。

15

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

20

また、用いる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N、N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン（DBU）、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナ-5-エン（DBN）等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特にN、N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが好ましい。

25

30

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 27 —

化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物が挙げられ、特にヨウ化カリウムが好ましい。

通常、反応温度は、約0℃～溶媒の沸点までの温度が用いられ、また反応時間は10分間～48時間とすることができるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の条件を用いることもできる。

かくして、前記第2段階の反応において、R²⁰が炭素数5～15の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基である式〔V I I〕の化合物を出発原料として用いた場合には、本発明の式〔I〕の化合物が直接得られる。

他方、R²⁰が保護または未保護のオキシ基を有する炭素数2～14の脂肪族炭化水素基である式〔V I I〕の化合物または式〔V I I I〕の化合物を用いた場合には、得られる生成物をそのまままたは存在しうるオキシ保護基を除去した後、ウィティッヒ反応に付し、そして必要に応じて更に脂肪族炭化水素鎖中に存在しうる二重結合を還元することにより、本発明の式〔I〕の化合物に導くことができる。上記のオキシ保護基の除去、ウィティッヒ反応及び二重結合の還元は製造工程（a）について前述したと同様に行うことができる。

さらに、製造工程（c）に従う前記式〔X I〕の化合物の式〔I X〕のアルデヒドによる還元的アルキル化反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、またはそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン等が好ましい。

反応温度は、通常、約-30℃～約200℃、好ましくは約0℃～約100℃とすることができ、また、反応時間は、通常、10分間～7日間、好ましくは10分間～24時間とすることができる。

また、上記還元的アルキル化反応は、シッフ塩基が生成しやすい弱酸性下で行うことが好ましく、そのためのpH調節に用いる酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

還元的アルキル化は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 28 —

素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いるか、または例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができ、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体を用いて行うことが好ましい。特に

5 シッフ塩基が生成しやすい弱酸性下で還元反応を行う場合、酸性下で比較的安定なシアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用いることが好ましい。

還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、式 [X I] の化合物 1 モルに対して、1 モル～過剰モル、好ましくは 1～10 モルとすることができる。

10 以上に述べた製造工程 (a)、(b) 及び (c) で得られる式 [I] の化合物は、それ自体既知の方法、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出または再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を用いて精製・単離することができる。

15 また、本発明の化合物および中間体は、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体として存在するが、本発明の化合物は立体異性的にみて純粋な形の物質およびそれらの混合物をも包含する。

本発明の化合物および中間体がラセミ体である場合の光学分割は、キラルな担体を用いる高速液体クロマトグラフィーまたはジアステレオメリックな塩の分別結晶化等の通常的手段により達成される。

20

上記の方法により得られる一般式 [I] の化合物は、常法により薬学的に許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離アミンへの変換も常法に従って行うことができる。

本発明の式 [I] の化合物は、強力かつ選択的ムスカリン受容体結合阻害作用ならびに *in vitro* および *in vivo* でのムスカリン受容体拮抗作用を示す。本発明の化合物がもつかかる作用は、以下に示すムスカリン受容体結合阻害試験およびムスカリン受容体拮抗試験によって実証される。これらの試験において、阻害作用および拮抗作用は、ムスカリン M₁ 受容体に対しては、標識リガンドとして [³H] - テレンゼピンの結合を、そしてムスカリン M₂ 受容体およびムスカリン M₃ 受容体に対しては標識リガン

25

30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 29 —

ドとして $[^3\text{H}]$ -N-メチルスコポラミンの結合を50%抑制する被検化合物の濃度 (IC_{50}) より算出した解離定数 (K_i) で求めた。

ムスカリン受容体結合阻害試験

1) 膜標本の調製

5 体重250g～350g程度のSD系雄性ラット〔日本チャールスリバー(株)製〕を屠殺後、大脳皮質、心臓および涙腺を摘出し、氷冷した5倍量の50mMトリス-塩酸、5mM塩化マグネシウム、1mMエチレンジアミン四酢酸三ナトリウム、20%ショ糖を含有する緩衝液 (pH 7.4) 中でポリトロン (セッティング5) によりホモジナイズした。これを3,000
10 $\times g$, 4°Cで15分間遠心分離し、その上清をカーゼで濾過した後、さらに100,000 $\times g$, 4°Cで45分間超遠心分離した。得られた沈殿を氷冷した50mMトリス-塩酸、5mM塩化マグネシウムを含有する緩衝液 (pH 7.4, 以下トリスバッファーと略) に懸濁して100,000 $\times g$, 4°Cで45分間超遠心分離して得られた沈殿をトリスバッファーで
15 50mg/mlとなるように懸濁し、-80°Cで使用するまで保存した。以後用時に融解して結合阻害試験を行った。

2) ムスカリン M_1 受容体結合阻害試験

ハーグリーブス (Hargreaves) らの方法 [Br. J. Pharmacol., 107巻, 494-501頁 (1992年)] を改良して行った。すなわち、大脳皮質膜標本、1nM $[^3\text{H}]$ -テレンゼピン
20 ($[^3\text{H}]$ -Telenzepine, 85Ci/mmol, New England Nuclear製) および被検化合物を0.5mlのトリスバッファー中で室温 (約20～25°C)、120分間インキュベートした後、0.5mlの氷冷したトリスバッファーを加えてグラスフィルター
25 (Packard ユニフィルタープレート GF/C) で吸引濾過し、1mlの氷冷したトリスバッファーで4回洗浄した。フィルターを50°Cで1時間乾燥後、シンチレーター (Packard マイクロシンチ0) を加えてフィルターに吸着した $[^3\text{H}]$ -テレンゼピンの放射活性をマイクロプレートシンチレーションカウンター (Packard トップカウント) で
30 測定した。なお $[^3\text{H}]$ -テレンゼピンの受容体非特異的結合は、10 μM

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 30 —

ピレンゼピン (Pirenzepine) を添加して求めた。本発明化合物
のムスカリン M_1 受容体に対する結合親和性は、チェンおよびブルソフ
(Cheng and Prusoff) の方法 [Biochem.
Pharmacol., 22巻, 3099-3108頁 (1973年)] に
5 従って、標識リガンドである [^3H] - テレンゼピンの結合を50%抑制す
る被検化合物の濃度 (IC_{50}) より算出した解離定数 (K_i) を求めた。

3) ムスカリン M_2 受容体結合阻害試験

膜標本として心臓膜標本、標識リガンドとして0.2 nM [^3H] - N-
メチルスコポラミン ([^3H] - N-
10 methylnscopolamine, 84 Ci/mmol, New
England Nuclear製) を用いた他は上記2) のムスカリン
 M_1 受容体結合阻害試験と同様の方法で行った。なお [^3H] - N-メチルス
コポラミンの受容体非特異的結合は、1 μM N-メチルスコポラミンを添
加して求めた。

4) ムスカリン M_3 受容体結合阻害試験

膜標本として涙腺膜標本、標識リガンドとして0.2 nM [^3H] - N-
メチルスコポラミンを用いた他は上記2) のムスカリン M_1 受容体結合阻害
試験と同様の方法で行った。なお [^3H] - N-メチルスコポラミンの受容
体非特異的結合は、1 μM N-メチルスコポラミンを添加して求めた。

20

25

30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 31 —

表1 ムスカリン M_1 、 M_2 及び M_3 受容体結合阻害作用

	K_i (nM)			M_1/M_3	M_2/M_3
	M_1	M_2	M_3		
実施例1 の化合物	45	860	8.9	5.0	96
実施例16 の化合物	13	302	3.1	4.2	97
実施例22 の化合物	120	1400	9.2	13.0	152
実施例28 の化合物	6.0	190	2.0	3.0	96
実施例29 の化合物	40	1100	4.1	10	270
実施例32 の化合物	84	2300	11	7.9	220

上記表1に示す結果から明らかなように、本発明の化合物はムスカリン M_1 および M_2 受容体よりも M_3 受容体に対して強く拮抗した。

ムスカリン M_1 受容体拮抗試験 (in vitro)

1) 摘出ウサギ輸精管における M_1 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。雄性日本白色ウサギ(3kg前後)をペントバルビタール麻酔下で大腿動脈より脱血致死させ、輸精管を摘出した。輸精管標本は前立腺に近い部分(長さ1cm)を用いた。標本を20mlのクレブス-ヘンゼライト栄養液[95% O_2 , 5% CO_2 通気, 32°C, 1 μ M yohimbine (α_2 拮抗薬)を含む]で満たしたマグヌス管内に初期張力1.0gにて長軸方向に懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。30分間平衡化した後、双極電極を用いて電気刺激(0.5ms, 30V)による収縮を20秒毎に惹起させた。電気刺激による収縮が安定した後、McN A-343 (2.5×10^{-6} M, M_1 選択的アゴニスト)による収縮抑制反応を3回観察した(ならしの反応)。新鮮液にて洗浄し収縮が回復した後、McN A-343 ($10^{-7} \sim 10^{-5}$ M)を低濃度から3倍用量に

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 32 —

て最大反応が得られるまで累積的に投与し、コントロールの用量反応曲線を得た。新鮮液にて洗浄し収縮が回復した後、被験化合物を処置して10分後より再度McN A-343を累積投与した。McN A-343による反応は、McN A-343投与前の収縮高を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 (K_B 値) を求めた。

2) 摘出ラット右心房における M_2 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット (300~500 g) を脱血致死させ、右心房を摘出した。標本を20 ml のクレブスーヘンゼライト栄養液 (95% O_2 , 5% CO_2 通気, 32°C) で満たしたマグヌス管内に初期張力0.5 g にて等尺性に懸垂した。拍動数は心拍計を用いて記録した。30分間平衡化した後、カルバコール (10^{-9} ~ 10^{-6} M) を低濃度から3倍用量にて累積的に投与し、拍動数の減少を測定して、コントロールの用量反応曲線を得た。新鮮液にて洗浄し拍動数が回復した後、被験化合物を投与し、その10分後に再びカルバコールを累積的に投与した。カルバコールによる反応は、カルバコール投与前の拍動数を100%として表した。本発明の化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 (K_B 値) を求めた。

3) 摘出ラット気管における気道 M_3 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット (300~500 g) を脱血致死させ、気管を摘出した。気管を2 mm 幅のリング状にしたのち、腹側軟骨部分を切り開き横切標本を作成した。標本を5 ml のクレブスーヘンゼライト栄養液 (95% O_2 , 5% CO_2 通気, 32°C) で満たしたマグヌス管内に、初期張力1.0 g、静止張力0.6 g にて懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。1時間平衡化した後、 10^{-4} M のカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し (或いは無処置)、その10分後からカルバコール (10^{-8} ~ 10^{-3} M) を3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 33 -

程度から、本発明の化合物の拮抗効力 (K_B 値) を求めた。

4) 摘出ラット回腸における腸管 M_3 受容体拮抗試験

SD系雄性ラット (300~500 g) を脱血致死させ、回腸を摘出し、長さ2 cmの標本を作成した。標本を20 mlのクレブスーヘンゼライト栄養液 (95% O_2 , 5% CO_2 通気, 32°C) で満たしたマグヌス管内に、
5 0.5 gの負荷にて懸垂した。標本の張力は等張力性に記録した。1時間平衡化した後、 10^{-4} Mのカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し (或いは無処置)、その10分後からカルバコール
10 ($10^{-8} \sim 10^{-3}$ M) を低濃度から3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 (K_B 値) を求めた。

5) 摘出ラット膀胱における膀胱 M_3 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット (200~400 g) を脱血致死させ、膀胱を摘出した。膀胱を正軸方向に八つ切りにし、標本を作成した。標本を5 mlのクレブスーヘンゼライト栄養液 (95% O_2 , 5% CO_2 通気, 32°C) で満たしたマグヌス管内に、初期張力0.5 gにて懸垂した。標本の張力は等張力性に記録した。1時間平衡化した後、 10^{-4} Mのカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し (或いは無処置)、その10分後からカルバコール ($10^{-8} \sim 10^{-3}$ M) を低濃度から3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物
25 処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 (K_B 値) を求めた。

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 34 —

表2 ムスカリン受容体拮抗作用 (in vitro)

	K_B (nM)					M_1/M_3^*	M_2/M_3^*
	輪精管 M_1	右心房 M_2	気管 M_3	回腸 M_3	膀胱 M_3		
実施例1 の化合物	120	1500	19	24	31	6.3	79

*気管 M_3

上記表2に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は輪精管 M_1 、心房 M_2 、気管 M_3 、回腸 M_3 および膀胱 M_3 の各ムスカリン受容体に対しそれぞれ拮抗し、その作用は気管、回腸および膀胱の M_3 受容体に対してより選択的であり、特に気管 M_3 受容体に対して強く拮抗した。すなわち、本発明の化合物は気管 M_3 受容体に、より選択的な化合物である。

ムスカリン M_3 受容体拮抗試験 (in vivo)

1) ラットにおける気管支拡張作用

8-11週齢 (300-400g) のスプラーグドーリー系雄性ラットをウレタン (750 mg/kg, i. p.) 及び α -クロロロース (37.5 mg/kg, i. p.) で麻酔し、気管支にカニューレを挿入した。また、薬物投与用として、右総頸静脈にカニューレを挿入した。サクシニルコリン (5 mg/kg, s. c.) により自発呼吸を完全に抑制した後、Pulmonary Mechanics Model 6 (Buxco) を用いて人工換気下にて気道抵抗を測定した。アセチルコリン (50 μ g/kg, i. v.) により気道抵抗増加を惹起した。被検物質投与5分前 (コントロール) 及び投与5分後におけるアセチルコリン誘発気道抵抗増加の平均値をそれぞれ計算し、コントロールの反応を100%として表した。コントロール群におけるアセチルコリン誘発気道抵抗増加を50%に抑制する用量を ID_{50} 値と定義し、被検物質の用量反応曲線よりプロビット解析を用いて ID_{50} 値を算出した。

2) ラットにおける唾液分泌抑制作用

5-7週齢のスプラーグドーリー系雄性ラットをペントバルビタール (65 mg/kg, i. p.) で麻酔し、薬物投与用として右総頸静脈にカニ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 35 -

ューレを挿入した。被検物質の静脈内投与5分後に、唾液分泌を惹起させるためにカルバコール ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$, i. v.) を投与した。それぞれのラットに対し、カルバコールの投与直後より10分間、分泌唾液を収集した。唾液の収集はグラスキャピラリー (Drummond, $100 \mu\text{l}$) をラットの口腔内に1分間隔で挿入することにより行った。唾液分泌量はグラスキャピラリーの長さより換算して求めた ($75\text{mm} = 100 \mu\text{l}$)。コントロール群として生理食塩水を用い、コントロール群におけるカルバコール誘発唾液分泌を50%に抑制する用量を ID_{50} 値と定義し、被検物質の用量反応曲線よりプロビット解析を用いて ID_{50} 値を算出した。

3) ラットにおける散瞳作用

5-7週齢のスプラーグドーリィ系雄性ラットをペントバルビタール ($65 \text{mg}/\text{kg}$, i. p.) で麻酔し、薬物投与用として右総頸静脈にカニューレを挿入した。目盛り付き拡大鏡 (ピュピロメータ) を用いて、被検物質に対する瞳孔径の最大反応を約0.1mmの単位で測定した。被検物質の静脈内投与後、被検物質投与前に対する瞳孔径変化を測定した。アトロピン ($30 \mu\text{g}/\text{kg}$, i. v.) 投与により生じた最大の瞳孔径増加を100%として、被検物質で生じた反応を百分率で示した。最大反応の50%を惹起する用量を ED_{50} 値と定義し、被検物質の用量反応曲線よりプロビット解析を用いて ED_{50} 値を算出した。

4) ラットを用いた膀胱内圧抑制作用

マggi (Maggi) らの方法 [(Drug Dev. Res., 10巻, 157-170頁 (1987年))] の方法に従って検討を行なった。即ち、8-10週齢のスプラーグドーリィ系雄性ラット ($330-370\text{g}$) にウレタン ($1\text{g}/\text{kg}$) 及び α -クロラロース ($50\text{mg}/\text{kg}$) を皮下投与して麻酔し、薬物投与用として右総頸静脈にカニューレを留置した。保温板を用いて体温を37度に保ち、腹部正中切開を施した。露出した膀胱を指で軽くつまんで膀胱内の尿を排出させた。予め、ポリエチレンチューブを用いて圧トランスデューサ及びインフュージョンポンプにつなぎ、全体を生理食塩水で満たした20ゲージの針を膀胱頂点部より3-4mm内腔に挿入した。膀胱内用量が0の状態30分間安静にした後、膀胱内最大圧を反映し

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 36 —

ている機能的且つ持続的な収縮が生じるまで生理食塩水を注入した（2.8 ml/hr）。その後、指で膀胱を空にして5分間安静にさせた。PvesPを最大膀胱内圧及び静止状態の膀胱内圧の差として定義した。以上を少なくとも5回以上繰り返し、安定な膀胱内最大圧を示した動物を選別し被検物質の評価を行なった。5分間の安静期に被検物質を静脈内投与し、薬物作用（ID₂₅）を求めた。薬物投与5分後に、排尿収縮を生じさせる為に生理食塩水の注入を開始し、膀胱内最大圧を記録した。被検物質投与前の対照膀胱内最大圧を100%として、被検物質投与後の膀胱内最大圧の抑制%を求めた。プロビット解析を用いて対照膀胱内最大圧の25%抑制用量をID₂₅として求めた。

5) ラットを用いた胃腸管輸送抑制作用

5-7週齢のスプラーグドーリィ系雄性ラットを一晩絶食し、翌日、被検物質をラットの静脈内に投与した。その5分後に5%の炭末懸濁液を1ml経口投与した。30分後にラットを断頭し、胃腸管を摘出した。幽門から炭末到着点までの距離を測定し輸送率を算出した。対照群の腸管輸送率を15%抑制する用量をID₁₅と定義し、プロビット解析を用いて用量反応曲線よりID₁₅値を求めた。

6) ラットにおける徐脈に対する作用

8-11週齢（300-400g）のスプラーグドーリィ系雄性ラットをウレタン（750mg/kg, i. p.）及びα-クロラロース（37.5 mg/kg, i. p.）で麻酔し、気管支にカニューレを挿入した。また、薬物投与用として、右総頸静脈にカニューレを挿入した。サクシニルコリン（5 mg/kg, s. c.）により自発呼吸を完全に抑制した後、人工換気下にて心拍数を測定した。アセチルコリン（50 μg/kg, i. v.）により徐脈を惹起した。被検物質投与5分前（コントロール）及び投与5分後におけるアセチルコリン誘発心拍数低下の平均値をそれぞれ計算し、コントロールの反応を100%として表した。コントロール群におけるアセチルコリン誘発心拍数低下を50%に抑制する用量をID₅₀値と定義し、被検物質の用量反応曲線よりプロビット解析を用いてID₅₀値を算出した。投与前の徐脈を50%抑制する被検化合物の用量をID₅₀値とした。

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 37 —

表3 ムスカリン受容体拮抗作用 (in vivo)

	気道収縮 ID ₅₀ (mg/kg i.v.)	唾液分泌 ID ₅₀ (mg/kg i.v.)	散瞳 ED ₅₀ (mg/kg i.v.)	排尿収縮 ID ₂₅ (mg/kg i.v.)	胃腸管運動 ID ₁₅ (mg/kg i.v.)	徐脈 ID ₅₀ (mg/kg i.v.)
実施例1 の化合物	0.023	0.19	1.4	1.3	0.67	> 3
atoropine	0.0043	0.0022	0.018	0.027	0.019	0.0037
ipratropium	0.0015	0.0018	0.0041	0.0048	0.004	0.0018

上記表3に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は強い気管支拡張作用を示し、従来の抗コリン剤の有していた口渴、散瞳、胃腸管障害、排尿障害、頻脈等の副作用に関連するムスカリン受容体が存在する他の組織に対して選択的であった。特にムスカリンM₂受容体が関与する徐脈反応に対してより選択的であった。一方、対照化合物であるアトロピン、イプラトロピウムは今回検討した6種の反応に対して、いずれも強い活性を示し、その作用は非選択的であった。

以上のとおり、本発明の式[I]の化合物は、強力かつ選択的なムスカリンM₃受容体拮抗作用を有しており、副作用の少ない安全な医薬として、殊に、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症等の呼吸器系疾患；頻尿、尿意切迫感、尿失禁等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；過敏性大腸、消化管の痙攣もしくは運動機能亢進等の消化器系疾患の治療または予防のために、患者に対し経口的または非経口的に投与することができる。特に、本発明の化合物は強力な気管支拡張作用を示すにも関わらず、脳、心臓等の他の器官に影響を与えないので気管支拡張剤等の各種の呼吸器系疾患の治療または予防剤として有用である。

本発明の化合物は、上記の如き疾患の治療または予防のために実際に使用するに際して、常法に従い、薬学的に許容されうる添加剤と共に、投与に適した剤形に製剤化することができる。該添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 38 —

ルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロ
クリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウ
ム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシ
5 プロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソル
ベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリ
ビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、
植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリ
アルキレングリコール、シクロデキストリンまたはヒドロキシプロピルシク
ロデキストリン等が挙げられる。

10 これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル
剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキ
シル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通
常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水また
は他の適当な媒体に溶解または懸濁させる形のものであってもよい。また、
15 特に注射剤は、予め生理食塩水またはブドウ糖液に溶解または懸濁させた形
態であってもよく、または用時に生理食塩水またはブドウ糖液に溶解または
懸濁させて用いる粉末形態であってもよく、更に場合によっては緩衝剤や保
存剤を含有させてもよい。

20 これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の 1.0～100重量%、好ま
しくは 1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤
は、また、治療上有効な他の化合物を含んでもよい。

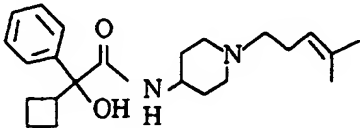
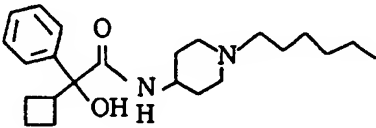
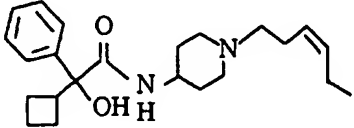
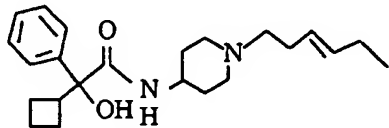
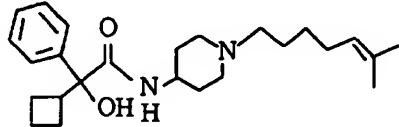
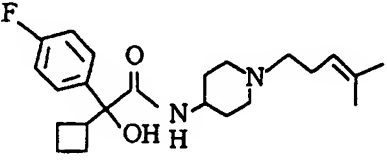
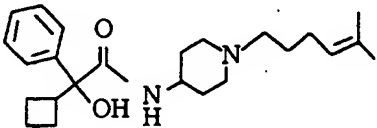
本発明の化合物を気管支拡張剤として使用する場合、その投与量および投
与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度および目的とする治療効果
の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人 1 日あたり、
25 0.1～100mg/kg を 1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、
0.001～10mg/kg を 1～数回に分けて投与するのが好ましい。

実施例の化合物の構造式

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

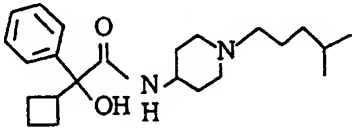
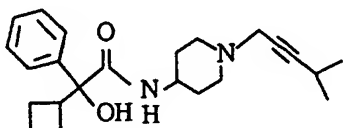
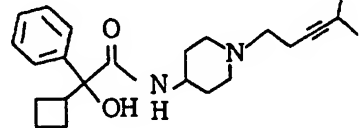
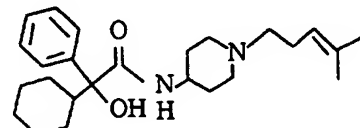
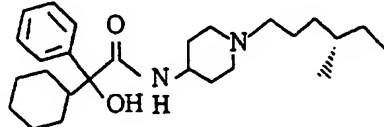
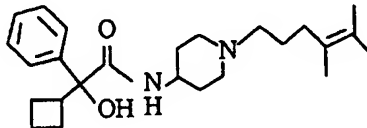
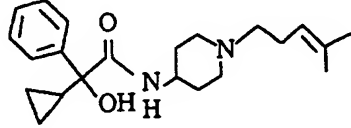
— 39 —

実施例番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 40 -

実施例番号	構造式
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

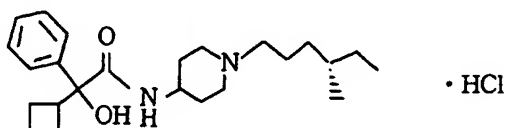
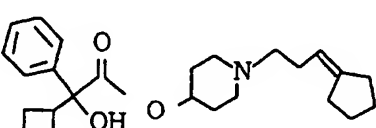
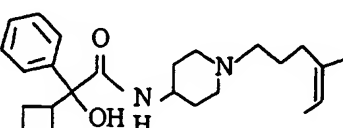
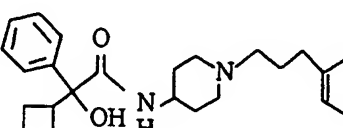
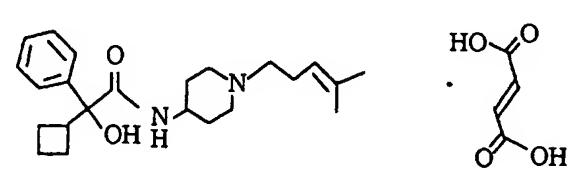
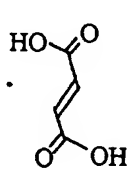
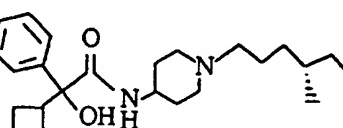
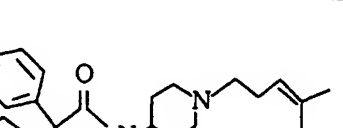
— 41 —

実施例番号	構造式
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 42 —

実施例番号	構造式
22	 · HCl
23	
24	
24	
25	 · 
26	
27	

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 43 —

5

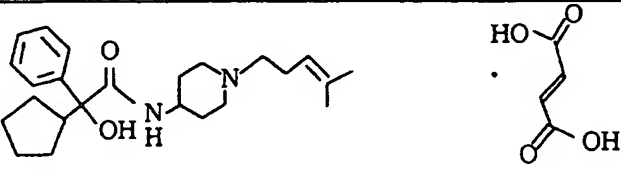
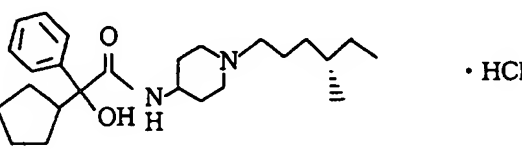
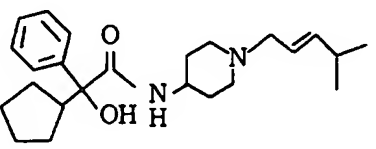
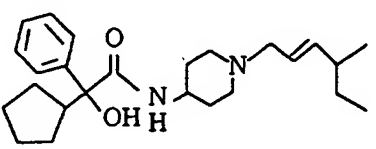
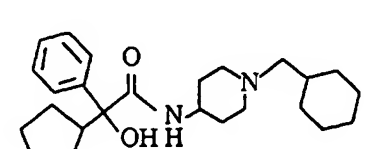
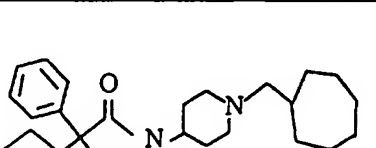
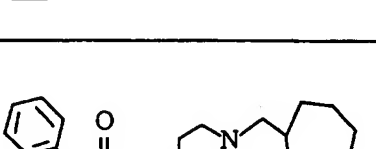
10

15

20

25

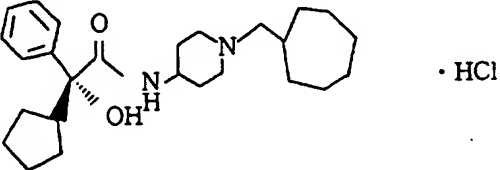
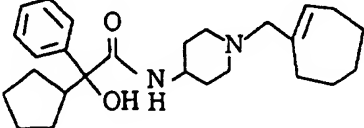
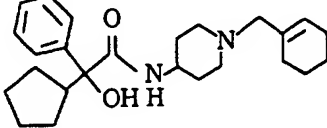
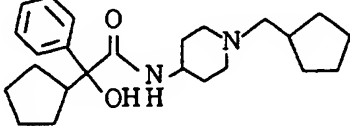
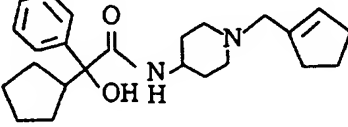
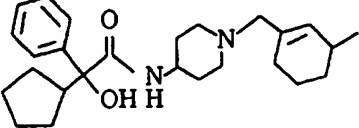
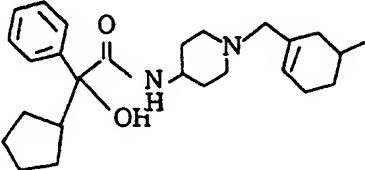
30

実施例番号	構造式
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 44 —

実施例番号	構造式
35	 · HCl
36	
37	
38	
39	
40	
41	

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 45 —

5

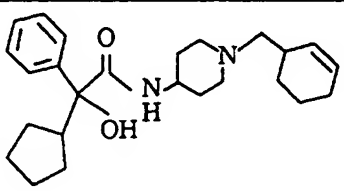
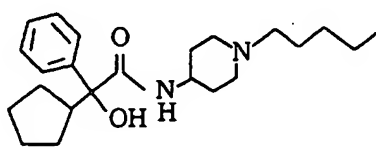
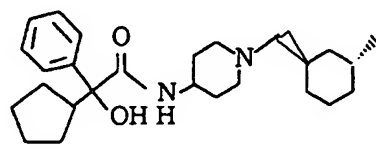
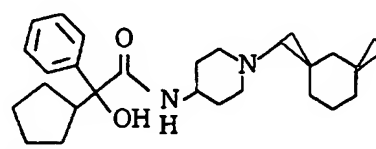
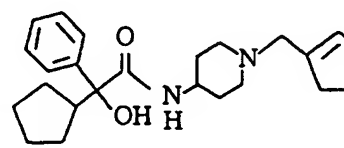
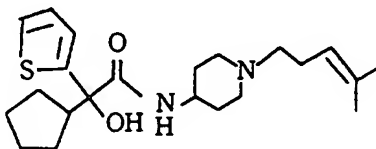
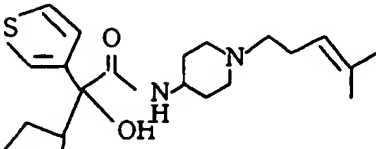
10

15

20

25

30

実施例番号	構造式
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 46 -

5

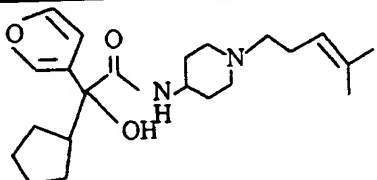
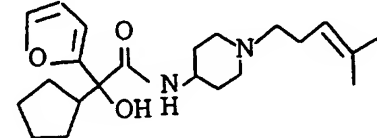
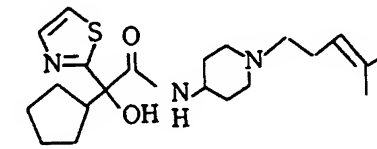
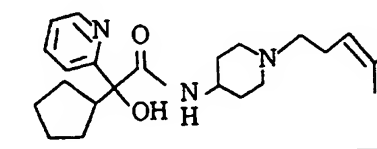
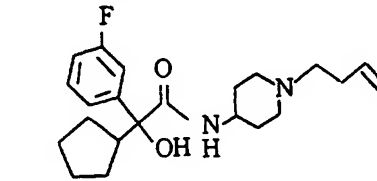
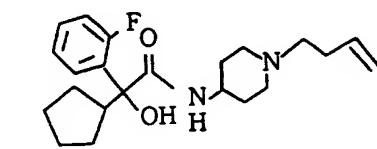
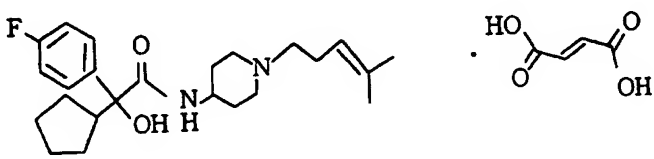
10

15

20

25

30

実施例番号	構造式
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

WO 96/33973

— 47 —

PCT/JP96/01128

5

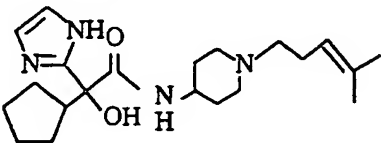
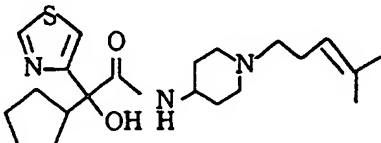
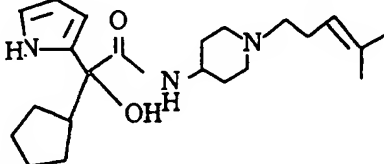
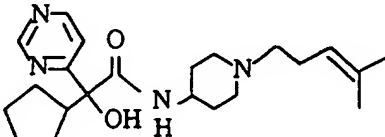
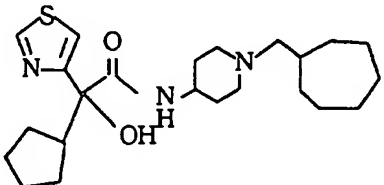
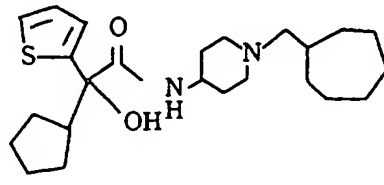
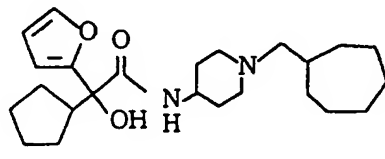
10

15

20

25

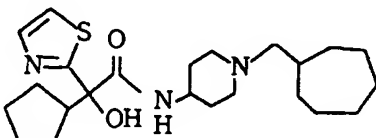
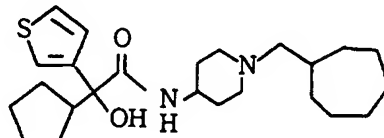
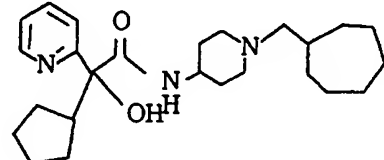
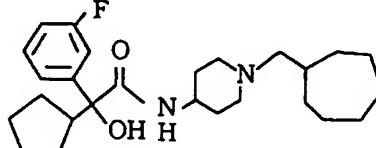
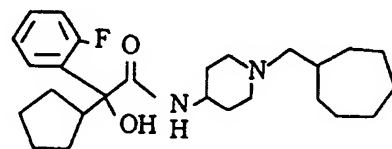
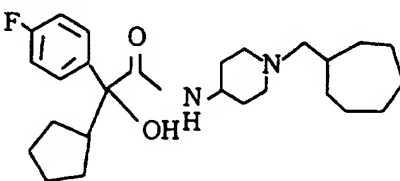
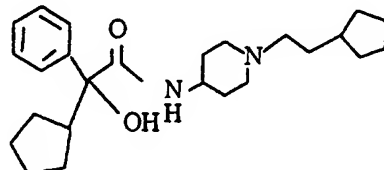
30

実施例番号	構造式
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

WO 96/33973

— 48 —

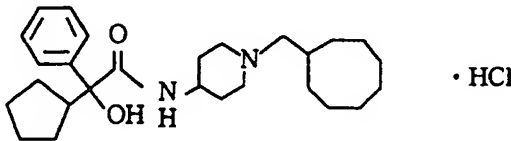
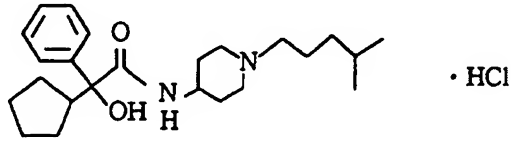
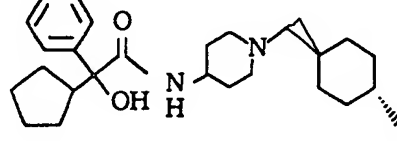
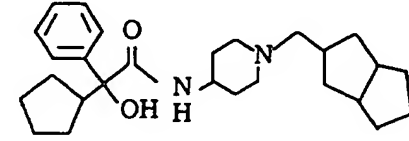
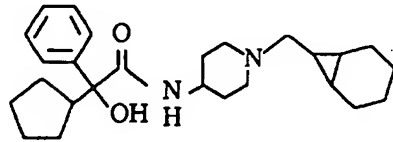
PCT/JP96/01128

実施例番号	構造式
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

WO 96/33973

PCT/JF96/01128

— 49 —

実施例番号	構造式
70	
71	
72	
73	
74	

実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例 1

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程 1. 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成

S. B. カディン (Kadin) らの方法 [J. Org. Chem., 27 巻, 240-245 頁 (1962)] に準じて合成した。

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 50 —

室温でリチウムアセチリド・エチレンジアミン錯体 4. 23 g のジメチル
スルホキシド 50 ml 溶液に、シクロブチルフェニルケトン 6. 24 g のジ
メチルスルホキシド 15 ml 溶液を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を
氷水に注いで、ジエチルエーテル抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後
5 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝20／
1～9／1）にて精製し、1-シクロブチル-1-フェニル-2-プロピ
ン-1-オール 6. 19 g を得た。ついでこの 1-シクロブチル-1-フェ
ニル-2-プロピン-1-オール 6. 19 g の水 20 ml 溶液に過マンガン酸
10 カリウム 15. 04 g の水 250 ml 溶液を 0～5℃ で加え 2 時間激しく攪
拌した。室温で亜硫酸ナトリウム水溶液を加え生じる沈澱をセライト上濾過
し、得られた濾液をジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を酢酸エ
チル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 1. 4 g を得た。

15 工程 2. N- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) -2-
シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 2. 69 g, 4-
アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 2. 17 g, 1, 1'-カ
ルボニルジイミダゾール 2. 09 g および 4-ジメチルアミノピリジン 1.
20 58 g を室温で N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し一晩攪拌
した。反応液に水を加えジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水にて
洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝
10／1～4／1）にて精製し表題化合物 2. 18 g を得た。

25 工程 3. N- (ピペリジン-4-イル) -2-シクロブチル-2-ヒドロ
キシ-2-フェニルアセトアミド・塩酸塩の合成

N- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) -2-シクロ
ブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド 1. 0 g を 4 N 塩酸ジ
オキサン溶液 25 ml に溶解し室温で一晩攪拌後溶媒を減圧留去し、表題化
30 合物 0. 83 g を得た。

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 51 -

工程 4. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

N-(ピペリジン-4-イル)-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・塩酸塩 0.83 g, 5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテン 0.42 g, ヨウ化カリウム 42 mg および無水炭酸カリウム 1.42 g を無水 N, N-ジメチルホルムアミド 25 ml に懸濁し、70℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後水を加えてジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～1／4）にて精製し、表題化合物 449 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.38-1.56 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.74-2.22 (12H, m), 2.28-2.38 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.47 (1H, brs), 3.68-3.81 (1H, m), 5.03-5.12 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.25-7.38 (3H, m), 7.48-7.52 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 371

実施例 2

N-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

ブロモヘキサンを用い、実施例 1 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.87 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.21-1.50 (8H, m), 1.55-2.12 (12H, m), 2.24-2.31 (2H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.25-3.60 (2H, m), 3.64-3.78

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 52 -

(1H, m), 6.11 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.23-7.37 (3H, m), 7.45-7.51 (2H, m)

実施例 3

5 N- {1- [(Z)-3-ヘキセニル] ピペリジン-4-イル} -2-シ
クロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

(Z)-3-ヘキセニル メタンスルホネートを用い、実施例1の工程4
と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.95 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.32-1.51 (2H, m), 1.70-2.16
10 (12H, m), 2.16-2.27 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 3.65-3.79 (1H, m), 5.28 (1H, dt t, $J=10.7, 6.9, 1.3$ Hz), 5.42 (1H, dt t, $J=10.7, 7.1, 1.3$ Hz), 6.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.22-7.38 (3H, m), 7.45-7.51 (2H, m)

実施例 4

20 N- {1- [(E)-3-ヘキセニル] ピペリジン-4-イル} -2-シ
クロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

(E)-3-ヘキセニル メタンスルホネートを用い、実施例1の工程4
と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.95 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.32-1.50 (2H, m), 1.60-2.21
25 (14H, m), 2.31-2.39 (2H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 3.30-3.49 (2H, m), 3.64-3.79 (1H, m), 5.34 (1H, dt t, $J=15.3, 7.0, 1.3$ Hz), 5.49 (1H, dt t, $J=15.3, 6.2, 1.3$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.23-7.38 (3H, m), 7.47-7.51 (2H, m)

30 実施例 5

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 53 -

N-[1-(6-メチル-5-ヘプテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

6-メチル-5-ヘプテニル メタンスルホネートを用い、実施例1の工程4と同様の方法で表題化合物を製造した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.25-1.37 (2H, m), 1.42-1.56 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.67 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 1.72-2.18 (12H, m), 2.31-2.46 (2H, m), 2.79-2.91 (2H, m), 3.20-3.60 (2H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 5.03-5.11 (1H, m),
10 6.18-6.28 (1H, m), 7.22-7.36 (3H, m), 7.46-7.51 (2H, m)

実施例6

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド

15 シクロブチル 4-フルオロフェニル ケトンを用い、実施例1と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.37-1.55 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.72-1.97 (7H, m), 2.00-2.21 (5H, m), 2.31-2.36 (2H, m), 2.78-2.99 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.63-3.79 (1H, m), 5.01-5.09 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.97-7.05 (2H, m), 7.44-7.51 (2H, m)

25 低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_2+\text{H})^+$ として) : 389

実施例7

N-[1-(5-メチル-4-ヘキセニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

30 5-メチル-4-ヘキセニル メタンスルホネートを用い、実施例1の工

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 54 -

程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 37-1. 56 (4H, m), 1. 58 (3H, s), 1. 68-2. 11 (15H, m), 2. 26-2. 34 (2H, m), 2. 72-2. 84 (2H, m), 3. 30-3. 55 (2H, m), 3. 62-3. 80 (1H, m), 5. 05-5. 12 (1H, m), 6. 14 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 24-7. 37 (3H, m), 7. 46-7. 52 (2H, m)

実施例 8

N-[1-(4-メチルペンチル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

1-ブロモ-4-メチルペンタンを用い、実施例 1 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0. 87 (6H, d, J=6. 6 Hz), 1. 10-1. 20 (2H, m), 1. 34-1. 60 (5H, m), 1. 70-2. 15 (10H, m), 2. 24-2. 33 (2H, m), 2. 72-2. 86 (2H, m), 3. 30-3. 60 (2H, m), 3. 65-3. 79 (1H, m), 6. 13 (1H, d, J=8. 1 Hz), 7. 22-7. 38 (3H, m), 7. 46-7. 52 (2H, m)

実施例 9

N-[1-(4-メチル-2-ペンチニル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

1-ブロモ-4-メチル-2-ペンチンを用い、実施例 1 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 15 (6H, d, J=6. 9 Hz), 1. 30-1. 55 (2H, m), 1. 65-2. 15 (8H, m), 2. 15-2. 35 (2H, m), 2. 45-2. 65 (1H, m), 2. 68-2. 85 (2H, m), 3. 21 (2H, d, J=3. 0 Hz), 3. 25-3. 55 (2H, m), 3. 60-3. 80 (1H, m), 6. 18 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 20-7. 40

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 55 -

(3H, m), 7.45-7.53 (2H, m)

実施例 10

N-[1-(5-メチル-3-ヘキシニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

5 1-ブロモ-5-メチル-3-ヘキシンを用い、実施例1の工程4と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.12 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.25-1.50 (2H, m), 1.65-2.05 (8H, m), 2.05-2.23 (2H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.42-2.60 (3H, m), 2.68-2.85 (2H, m), 3.25-3.55 (2H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 6.12 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.20-7.40 (3H, m), 7.44-7.53 (2H, m)

実施例 11

15 N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、実施例1の工程2~4と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80-0.95 (1H, m), 1.09-1.39 (6H, m), 1.45-1.98 (7H, m), 1.61 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.05-2.23 (4H, m), 2.31-2.45 (3H, m), 2.75 (1H, s), 2.80-2.92 (2H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 5.01-5.09 (1H, m), 6.55-6.59 (1H, m), 7.23-7.38 (3H, m), 7.57-7.61 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₅H₃₈N₂O₂+H)⁺として) : 399

実施例 12

30 N-{1-[(4S)-4-メチルヘキシル]ピペリジン-4-イル}-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 56 -

(4S)-4-メチルヘキシル メタンスルホネートを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.84 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.84 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.01-1.18 (3H, m), 1.18-1.38 (7H, m), 1.40-1.60 (4H, m), 1.60-1.74 (4H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.03-2.37 (2H, m), 2.28-2.45 (3H, m), 2.75 (1H, s), 2.80-2.92 (2H, m), 3.66-3.79 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.57-7.61 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₄₂N₂O₂+H)⁺として) : 415

実施例13

N-[1-(4,5-ジメチル-4-ヘキセニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

4,5-ジメチル-4-ヘキセニル メタンスルホネートを用い、実施例1の工程4と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.30-1.45 (2H, m), 1.45-1.58 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.70-2.15 (12H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 3.49 (1H, s), 3.64-3.79 (1H, m), 6.14 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.25-7.38 (3H, m), 7.47-7.53 (2H, m)

実施例14

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、実施例1の工程2~4と同様の方法で表題化合物を製造した。

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 57 -

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.47-0.67 (4 H, m), 1.38-1.59 (3 H, m), 1.61 (3 H, s), 1.69 (3 H, s), 1.85-1.97 (2 H, m), 2.06-2.21 (4 H, m), 2.25-2.36 (2 H, m), 2.75-2.88 (2 H, m), 3.72-3.86 (1 H, m), 5.03-5.08 (1 H, m), 6.09 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.27-7.39 (3 H, m), 7.57-7.62 (2 H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₂H₃₂N₂O₂+H)⁺として) : 357

10 実施例 15

N-[1-[(4S)-4-メチルヘキシル]ピペリジン-4-イル]-2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

(4S)-4-メチルヘキシル メタンサルホネートを用い、実施例 14 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.48-0.68 (4 H, m), 0.85 (3 H, t, J=7.2 Hz), 0.85 (3 H, d, J=6.3 Hz), 1.01-1.18 (2 H, m), 1.21-1.38 (2 H, m), 1.40-1.75 (4 H, m), 1.57 (1 H, ddd, J=5.5 Hz, 8.1 Hz, 13.5 Hz), 1.85-1.98 (2 H, m), 2.06-2.18 (2 H, m), 2.32 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.77-2.90 (2 H, m), 3.28-3.40 (1 H, brs), 3.72-3.87 (2 H, m), 6.04 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.26-7.40 (3 H, m), 7.58-7.63 (2 H, m)

25 低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₃H₃₆N₂O₂+H)⁺として) : 373

実施例 16

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

30 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、実施例

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 58 -

1の工程2～4と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.12-1.28 (1H, m), 1.32-1.90 (11H, m), 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.03-2.19 (4H, m), 2.26-2.32 (2H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 2.95-3.09 (1H, m), 3.14 (1H, s), 3.62-3.77 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.31 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.23-7.38 (3H, m), 7.57-7.61 (2H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 385

実施例17

N- {1- [(4S)-4-メチルヘキシル] ピペリジン-4-イル} -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

(4S)-4-メチルヘキシル メタンスルホネートを用い、実施例16と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.84 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.00-1.74 (17H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 2.02-2.34 (2H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.73-2.87 (2H, m), 2.98-3.10 (1H, m), 3.10 (1H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.23-7.30 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.57-7.62 (2H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 401

実施例18

(2R)-N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2- (1-シクロペンテン-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 59 -

工程 1. (2R) - 2 - (1-シクロペンテン-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成

工程 1-1. (2S, 5S) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (1-ヒドロキシシクロペンタン-1-イル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

5 D. ゼーバッハ (Seebach) らの方法 [Tetrahedron, 40 巻 1313-1324 頁 (1984 年)] に従って合成した (2S, 5S) - 2 - (t-ブチル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン 379mg のテトラヒドロフラン 15ml 溶液に -78°C で 1.5M リチウムジイソプロピルアミドヘキサン溶液 1.3ml を滴下し、45 分間
10 攪拌した後シクロペンタノン 0.25ml を加え 2.5 時間かけて室温に昇温した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注いで、ジエチルエーテル抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) にて精製し、表題化合物
15 126mg を得た。

工程 1-2. (2S, 5S) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (1-シクロペンテン-1-イル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

(2S, 5S) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (1-ヒドロキシシクロペンタン-1-イル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン 126mg のピリジン 8ml 溶液に 0°C で塩化チオニル 2ml を滴下した。
20 室温で 14 時間攪拌後、反応液を氷水にいでジエチルエーテル抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) 展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 19/1] にて精製し、表題化合物 99mg を得た。

工程 1-3. (2R) - 2 - (1-シクロペンテン-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成

(2S, 5S) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (1-シクロペンテン-1-イル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン 96mg のメタ
30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 60 -

ノール 4 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え室温で 4 時間
 攪拌した。メタノールを減圧留去後得られた残渣をジエチルエーテル洗浄し
 クロロホルムと 1 N 塩酸の混液に溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水
 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物 70 mg を得
 た。

5 工程 2. (2R) - N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン
 - 4 - イル] - 2 - (1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ -
 2 - フェニルアセトアミドの合成

(2R) - 2 - (1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2
 - フェニル酢酸を用い、実施例 1 の工程 2 ~ 4 と同様の方法で表題化合物を
 製造した。

¹H - NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 35 - 2. 48 (16 H, m), 1. 61 (3 H, s), 1. 69 (3 H, s), 2. 70 - 2. 90 (2 H, m), 3. 70 - 3. 92 (2 H, m), 5. 00 - 5. 12 (1 H, m), 5. 62 - 5. 70 (1 H, m), 5. 98 - 6. 11 (1 H, m), 7. 27 - 7. 40 (3 H, m), 7. 42 - 7. 52 (2 H, m)

低分解能 FAB - MS (m/e, (C₂₄H₃₄N₂O₂ + H)⁺として) :
 383

20 実施例 19

[1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] 2 - シク
 ロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテートの合成

工程 1. (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) 2 - シク
 ロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテートの合成

25 実施例 1 の工程 1 で得た 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸 4. 48 g および 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 3. 41 g を
 N, N - ジメチルホルムアミド 100 ml に溶かし 1 時間室温にて攪拌し
 た。0℃に冷却した後に 4 - ヒドロキシ - 1 - t - ブトキシカルボニルピペ
 リジン 3. 60 g および水素化ナトリウム 0. 36 g を加え、室温にて 4 時
 30 間攪拌した。反応液に水を加えてジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 61 -

塩水洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～4／1）にて精製し、表題化合物5.39 gを得た。

5 工程2. (ピペリジン-4-イル) 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート・塩酸塩の合成

(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート2.68 gのメタノール50 ml 溶液に10%塩酸メタノールを加え、室温で10時間攪拌した。溶媒を減圧留去し表題化合物2.24 gを得た。

10 工程3. [1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテートの合成

(ピペリジン-4-イル) 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート・塩酸塩50 mg, 5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテン25 mg, ヨウ化カリウム25 mgおよび無水炭酸カリウム47 mgを無水N, N-ジメチルホルムアミド5 ml に懸濁し、70℃で3時間攪拌した。室温に冷却後反応液に水を加えてジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝20／1）にて精製し、表題化合物35 mgを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.58-2.22 (19H, m), 2.23-2.56 (4H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, brs), 4.80-4.90 (1H, m), 5.06-5.13 (1H, m), 7.21-7.37 (3H, m), 7.56-7.61 (2H, m)

25 低分解能FAB-MS (m/e, (C₂₃H₃₃NO₃+H)⁺として) : 372

実施例20

[(4-メチルペンチル) ピペリジン-4-イル] 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート

30 1-ブロモ-4-メチルペンタンを用い、実施例19の工程3と同様の方

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 62 —

法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.12–1.20 (2H, m), 1.41–2.15 (13H, m), 2.20–2.68 (6H, m), 3.26–3.38 (1H, m), 3.84 (1H, s), 4.80–4.90 (1H, m), 7.21–7.37 (3H, m), 7.56–7.62 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_3 + \text{H})^+$ として) : 374

実施例 21

10 [1-(1-シクロヘキシルエチル) ピペリジン-4-イル] 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート

1-シクロヘキシルエチル メタンスルホネートを用い実施例 19 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78–0.95 (5H, m), 1.10–1.36 (4H, m), 1.50–2.76 (20H, m), 3.25–3.39 (1H, m), 3.85 (1H, s), 4.75–4.86 (1H, m), 7.21–7.37 (3H, m), 7.55–7.61 (2H, m)

20 低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_3 + \text{H})^+$ として) : 400

実施例 22

(2R)-N-{1-[(4S)-4-メチルヘキシル] ピペリジン-4-イル} -2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・塩酸塩

25 工程 1. 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の光学分割

カンター (C a n t e r) らの方法 [J. Med. Chem., 34 巻, 3065–3074 頁] を参考に、以下のように 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の光学活性体を得た。

30 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 4 g および R-

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 63 -

(+) -メチルベンジルアミン 2.35 g を無水トルエン 60 ml に熱時溶解し、室温に 24 時間放置した。析出した白色針状結晶を再度トルエン 100 ml に溶解し、24 時間放置する操作を 5 回繰り返すことにより表題化合物の R - (+) -メチルベンジルアミン塩 0.37 g を得た。これをジエチルエーテルと 1 N 塩酸の混液に溶解し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し (2R) - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸 0.22 g を得た。

$[\alpha]_D^{20} = +11.03^\circ$ (C = 3.10, EtOH)

対掌体である (2S) - 体についても同様にして、(S) - (-) - メチルベンジルアミンにて光学分割し、(2S) - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸 0.13 g を得た。

$[\alpha]_D^{20} = -14.5^\circ$ (C = 6.15, MeOH)

工程 2. 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジンの合成

(4S) - 4 - メチルヘキシル メタンサルホネート 315 mg, 4 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン 320 mg, 無水炭酸カリウム 280 mg およびヨウ化カリウム 266 mg (1.6 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、70°C で 3 時間撹拌した。室温に冷却後反応液に水を加えてジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) にて精製し、表題化合物 328 mg を得た。

工程 3. 4 - アミノ - 1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジン・2 塩酸塩の合成

4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジン 320 mg (1.1 mmol) のメタノール 5 ml 溶液に 10% 塩酸メタノールを 2 ml 加え、室温で 1 時間撹拌後溶媒を減圧留去し表題化合物 296 mg (収率定量的) を得た。

工程 4. (2R) - N - {1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジン - 4 - イル} - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 64 -

トアミドの合成

(2R) - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸
60 mg および 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 47 mg を無水 N, N
- ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。4 - アミ
5 ノ - 1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジン・2 塩酸塩 95 mg
および 4 - ジメチルアミノピリジン 86 mg を加え、室温にて一晩攪拌し
た。反応液に水を加え、ジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗
浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を薄
層クロマトグラフィー [Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744
10 (メルク社製) 展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 9/1] にて精製し
表題化合物 67 mg を得た。

工程 5. (2R) - N - { 1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリ
ジン - 4 - イル } - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセ
トアミド・塩酸塩の合成

15 (2R) - N - { 1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジン - 4
- イル } - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド
67 mg を 4 N 塩酸ジオキサンに溶解し室温で 10 分間攪拌した。溶媒を減
圧留去し、得られた固体をクロロホルム - ジエチルエーテルから再結晶し表
題化合物 50 mg を得た。

20 ¹H - NMR (CD₃OD, δ ppm) : 0.90 (3H, t, J = 7.
3 Hz), 0.91 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.10 - 1.27
(2H, m), 1.30 - 1.46 (3H, m), 1.62 - 2.29
(12H, m), 2.93 - 3.13 (4H, m), 3.40 - 3.70
(3H, m), 3.80 - 3.95 (1H, m), 7.19 - 7.33
25 (3H, m), 7.48 - 7.54 (2H, m),

実施例 23

[1 - (3 - シクロペンチリデンプロピル) ピペリジン - 4 - イル] 2
- シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテートの合成

A. Chesnyl らの方法 [Synthetic
30 Communications, 20 巻 3167 - 3180 頁 (1990

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 65 -

年)] に従って実施例 1 の工程 1 で得た 2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 50 mg および触媒量の DBU をテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、-15℃にてアクロレイン 15 μ l を加え、20 分間攪拌した。この溶液を、シクロペンチルトリフェニルホスホニウムヨード 156 mg と n-ブチルリチウム (1.69 M ヘキサン溶液) 200 μ l から調製したイリド化合物に 0℃で加え、0℃で 30 分、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水 20 ml を加えて酢酸エチル抽出 (30 ml \times 3) し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) 展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2] にて精製し、表題化合物 2.0 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.55-2.41 (24 H, m), 2.43-2.55 (1 H, m), 2.59-2.70 (1 H, m), 3.26-3.39 (1 H, m), 3.84 (1 H, s), 4.80-4.89 (1 H, m), 5.17-5.25 (1 H, m), 7.22-7.37 (3 H, m), 7.56-7.61 (2 H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₅H₃₅NO₃ + H)⁺として) : 398

実施例 24

N-[(E)-1-(4-メチル-4-ヘキセニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドおよび N-[(Z)-1-(4-メチル-4-ヘキセニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程 1. N-[1-(4-オキソペンチル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド エチレンケタールの合成

実施例 1 の工程 3. で得た N-(ピペリジン-4-イル)-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・塩酸塩 98 mg, 2-(3-クロロプロピル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン 50 μ l, 無

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 66 -

水炭酸カリウム 50 mg およびヨウ化カリウム 10 mg を無水 N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に懸濁し、60°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後溶媒を減圧留去し得られた残渣に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム〜クロロホルム/メタノール = 10/1）にて精製し、表題化合物 91 mg を得た。

工程 2. N- [1- (4-オキソペンチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

N- [1- (4-オキソペンチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド エチレンケタール 86 mg のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に 1 N 塩酸 2 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムと炭酸水素ナトリウム水溶液の混液に溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、表題化合物 68 mg を得た。

工程 3. N- [1- (E) - (4-メチル-4-ヘキセニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドおよび N- [1- (Z) - (4-メチル-4-ヘキセニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

エチルトリフェニルホスホニウムブロミド 124 mg と n-ブチルリチウム (1.62 M ヘキサン溶液) 200 μ l から調製したイリド化合物に 0°C で N- [1- (4-オキソペンチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド 62 mg を加え、0°C で 30 分、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水 20 ml を加えてクロロホルム抽出 (30 ml \times 3) し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー [KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) 展開溶媒：クロロホルム〜クロロホルム-メ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 67 -

タノール=10/1]にて精製し、N-[1-(Z)-(4-メチル-4-ヘキセニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド18.0mgおよびN-[1-(E)-(4-メチル-4-ヘキセニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド9.0mgを得た。

N-[1-(Z)-(4-メチル-4-ヘキセニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドのNMRスペクトル

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.35-2.17 (22H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.20-3.60 (2H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 5.21 (1H, q, J=6.8 Hz), 6.18 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.24-7.38 (3H, m), 7.46-7.52 (2H, m)

N-[1-(E)-(4-メチル-4-ヘキセニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドのNMRスペクトル

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.45-2.22 (22H, m), 2.33-2.41 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 5.17-5.26 (1H, m), 6.25 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.27-7.41 (3H, m), 7.47-7.58 (2H, m)

実施例25

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・フマル酸塩

工程1. 4-アミノ-1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン・2塩酸塩の合成

5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテンを用い、実施例22の工程2～3

PCT/JP96/01128

WO 96/33973

- 68 -

と同様の方法で表題化合物を製造した。

工程 2. (2R) - N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミドの合成

5 4 - アミノ - 1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン・2 塩酸塩を用い、実施例 2 2 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

工程 3. (2R) - N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド・フマル酸塩の合成

10 (2R) - N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド 42 mg をエタノールに溶解し、フマル酸 13.2 mg を加えヘキサン/エタノールから再結晶し表題化合物 48 mg を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1.67 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.74 - 2.20 (10H, m), 2.35 - 2.46 (2H, m), 2.90 - 3.05 (4H, m), 3.39 - 3.55 (3H, m), 3.79 - 3.92 (1H, m), 5.03 - 5.12 (1H, m), 6.69 (2H, s), 7.19 - 7.34 (3H, m), 7.49 - 7.54 (2H, m)

20 実施例 2 6

N - {1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジン - 4 - イル} - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミドの合成

(4S) - 4 - メチルヘキシル スルホネートを用い、実施例 1 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.84 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.85 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.00 - 1.57 (10H, m), 1.70 - 2.15 (11H, m), 2.27 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.71 - 2.84 (2H, m), 3.30 - 3.53 (2H, m), 3.66 - 3.79 (1H, m), 6.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23 - 7.38 (3H, m)

30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 69 -

低分解能 F A B - M S (m / e , (C ₂₄ H ₃₈ N ₂ O ₂ + H) ⁺ として) :
3 8 7

実施例 2 7

N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2
- シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミドの合成

工程 1 . 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸の合成

フェニルグリオキシル酸エチル 2 3 . 5 g のテトラヒドロフラン
2 0 0 m l 溶液に、氷冷下シクロペンチルマグネシウム クロライドのジエ
チルエーテル溶液を滴下し、同温にて 3 0 分間攪拌した。反応液に飽和塩化
アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチル抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水
硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 0 / 1 ~ 2 0 / 1)
にて精製し、2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸エチ
ル 1 1 g を得た。これをメタノール 4 0 m l に溶解し、室温にて 4 N 水酸化
ナトリウム水溶液 2 0 m l を加え、同温にて 2 時間攪拌し 5 0 ° C にて 1 時間
攪拌した。メタノールを減圧留去した後水層を 4 N 塩酸にて弱酸性とし酢酸
エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し
た。溶媒を減圧留去、得られた固体をジエチルエーテル / ヘキサン = 1 / 1
にて洗浄し表題化合物 8 . 7 g を得た。

工程 2 . N - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロ キシ - 2 - フェニルアセトアミドの合成

2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸を用い、実施例
1 の工程 2 ~ 3 と同様の方法で表題化合物の塩酸塩を得た。ついでその塩酸
塩を酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液の混液に溶解し有機層を無水
硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去し表題化合物を得た。

工程 3 . N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イ ル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミドの 合成

N - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ -
2 - フェニルアセトアミドを用い、実施例 1 の工程 4 と同様の方法で表題化

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 70 -

合物を製造した。

そのNMRおよびMSスペクトルは実施例16で得られた化合物のスペクトルと一致した。

実施例28

5 (2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・フマル酸塩

工程1. (2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成

10 工程1-1. 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の光学分割

実施例27の工程1で得た2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸8.7gおよびシンコニジン11.6gをトルエン1.5lに熱時溶解し約4時間かけて室温まで冷却した。析出した白色針状結晶を再度トルエン900mlに溶解し約4時間かけて室温まで冷却した。析出した白色針状結晶を濾取することにより(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸のシンコニジン塩8.0gを得た。これをジエチルエーテルと1N塩酸の混液に溶解し有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物3.0gを得た。

20 工程1-2. (2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-フェニル酢酸の不斉合成

(2S, 5S)-2-(*t*-ブチル)-5-フェニル-1,3-ジオキサソラン-4-オン293mgのテトラヒドロフラン10ml溶液に-78℃で1.5Mリチウムジイソプロピルアミドヘキサン溶液1mlを滴下し、30分間攪拌した後シクロペンテノン0.15mlを加え、更に1時間攪拌した。反応液にN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド510mgのテトラヒドロフラン5ml溶液を加え室温で一晩攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注いで酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 71 -

リカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝
40／1）にて精製し360mgの黄色油状物質を得た。これをメタノール
4mlに溶解し、酢酸ナトリウム45mg、10％パラジウム－炭素
15mgを加え水素雰囲気下、常圧室温で6時間攪拌した。反応液をセライ
5 トろ過した後溶媒を減圧留去し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝19／1）にて精製
し63mgの無色油状物質を得た。これをメタノール1mlに溶解し1N水
酸化ナトリウム水溶液1mlを加え60℃で3時間攪拌した。メタノールを
10 減圧留去し得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し1N塩酸で酸性にした
後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し表題化合物46mgを得た。

工程1-1、工程1-2で生成した化合物はキラルカラムを用いた高速液
体クロマトグラフィーにて同一であることを確認した。（カラム：
15 DAICEL CHIRALCEL OJ、口径0.46X250cm）工程1-2で得られたものの2位の立体配置は合成化学的見地からRと推定し
た。

工程2. (2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン
-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセト
20 アミド・フマル酸塩の合成

(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用
い、実施例25と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) : 1.20-2.14 (12H, m), 1.67 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.37-2.48
25 (2H, m), 2.97-3.13 (5H, m), 3.42-3.58 (2H, m), 3.80-3.91 (1H, m), 5.04-5.11 (1H, m), 6.71 (2H, s), 7.18-7.33 (3H, m),
7.58-7.63 (2H, m)

実施例29

30 (2R)-N-{1-[(4S)-4-メチルヘキシル]ピペリジン-4

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 72 -

－イル]－2－シクロペンチル－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミド・塩酸塩

(2R)－2－シクロペンチル－2－ヒドロキシ－2－フェニル酢酸を用い、実施例22の工程5と同様の方法で表題化合物を製造した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.91 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.13–2.16 (19H, m), 2.93–3.16 (5H, m), 3.44–3.67 (2H, m), 3.80–3.92 (1H, m), 7.19–7.33 (3H, m), 7.59–7.64 (2H, m)

10 実施例30

N－[1－(E)－(4－メチル－2－ペンテニル)ピペリジン－4－イル]－2－シクロペンチル－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミド

4－メチル－2－ペンテニル メタンスルホネートを用い、実施例27の工程3と同様の方法で表題化合物を製造した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.97 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.15–2.05 (14H, m), 2.22–2.33 (1H, m), 2.72–2.77 (2H, m), 2.88 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 2.95–3.09 (1H, m), 3.14–3.23 (1H, m), 3.64–3.75 (1H, m), 5.34–5.43 (1H, m), 5.51–5.58 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.22–7.36 (3H, m), 7.57–7.61 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 385

25 実施例31

N－[1－(E)－(4－メチル－2－ヘキセニル)ピペリジン－4－イル]－2－シクロペンチル－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミドの合成

(E)－4－メチル－2－ヘキセニル メタンスルホネートを用い、実施例27の工程3と同様の方法で表題化合物を製造した。

30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 73 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.20–2.06 (18H, m), 2.71–2.77 (2H, m), 2.90 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.93–3.08 (1H, m), 3.64–3.74 (1H, m), 5.39–5.43 (2H, m), 6.35 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.22–7.36 (3H, m), 7.57–7.61 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 399

実施例 32

N-[1-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

シクロヘキシルメチル パラトルエンスルホネートを用い、実施例 27 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.73–0.92 (2H, m), 1.03–1.90 (21H, m), 1.92–2.30 (4H, m), 2.12 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.61–3.79 (1H, m), 6.32 (1H, brd, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.21–7.40 (3H, m), 7.59 (2H, brd, $J=7.5\text{ Hz}$)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 399

実施例 33

N-[1-(シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

実施例 27 の工程 2 で得られた N-(ピペリジン-4-イル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド 34 mg、シクロヘプタンカルバルデヒド 50 mg および酢酸 10 mg をテトラヒドロフランに溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 70 mg を加え、17 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 74 -

減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー
[Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) 展開
溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1] にて精製し表題化合物を得
た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.00-1.91 (25H, m), 1.96-2.19 (4H, m), 2.61-2.84 (2H, m), 2.93-3.11 (1H, m), 3.21 (1H, brs), 3.63-3.80 (1H, m), 6.31 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.21-7.41 (3H, m), 7.56-7.68 (2H, m)

10 低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₄₀N₂O₂+H)⁺として:
413

実施例 34

(2R)-N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル]-
2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

15 実施例 28 の工程 1 で得た (2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキ
シ-2-フェニル酢酸およびシクロヘプチルメチルメタンスルホネートを用い、実施例 22 の工程 2~4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

実施例 35

20 (2R)-N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル]-
2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド塩酸塩

25 実施例 34 で得られた (2R)-N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピ
ペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニ
ルアセトアミドをクロロホルムに溶解し、4N塩酸酢酸エチルを加えた。溶
媒を減圧留去し得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄した。得られた固体
をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し表題化合物を得た。

30 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.08-1.27 (1H, m), 1.29-2.13 (22H, m), 2.39-2.87 (4H, m), 2.79 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 3.46-3.64 (2H, m), 3.85-4.11 (1H, m), 6.92 (1H, brd, J=8.4 Hz), 7.20-

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 75 -

7. 40 (3H, m), 7. 60 (2H, d, J=7. 2 Hz)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₄₀N₂O₂+H)⁺として :

413

実施例 36

5 N-[1-(1-シクロヘプテニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

1-シクロヘプテンカルバルデヒドを用い、実施例 33 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 16-2. 13 (21H, m), 2. 41-2. 54 (2H, m), 2. 63-2. 72 (2H, m), 2. 76 (2H, s), 2. 93-3. 03 (2H, m), 3. 19 (1H, brs), 3. 62-3. 73 (1H, m), 5. 62-5. 66 (1H, m), 6. 28 (1H, d, J=7. 6 Hz), 7. 22-7. 34 (3H, m), 7. 57-7. 60 (2H, m)

15 低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₃₈N₂O₂+H)⁺として) :

411

実施例 37

20 N-[1-(1-シクロヘキセニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

1-シクロヘキセンカルバルデヒドを用い、実施例 33 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 10-2. 12 (22H, m), 2. 64-2. 90 (2H, m), 2. 85 (2H, brs), 2. 95-3. 09 (1H, m), 3. 15 (1H, brs), 3. 60-3. 81 (1H), 5. 55-5. 62 (1H, m), 6. 36 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 21-7. 39 (3H, m), 7. 60 (2H, brd, J=7. 5 Hz)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₅H₃₆N₂O₂+H)⁺として) :

397

30 実施例 38

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 76 -

N- [1- (シクロペンチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロ
ペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

シクロペンチルメチル メタンスルホネートを用い、実施例27の工程3
と同様の方法で表題化合物を製造した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.10-1.31 (2H, m), 1.35-1.90 (18H, m), 1.96-2.15 (3H, m), 2.25 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.78 (2H, d, $J=11.6\text{ Hz}$), 2.93-3.10 (1H, m), 3.27 (1H, br s), 3.62-3.75 (1H, m), 6.35 (1H, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.22-7.41 (3H, m), 7.59 (2H, d, $J=6.7\text{ Hz}$)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) :
385

実施例39

15 N- [1- (1-シクロペンテニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

1-シクロペンテニルメチル メタンスルホネートを用い、実施例27の
工程3と同様の方法で表題化合物を製造した。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.36-1.73 (10H, m), 1.75-1.94 (4H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.22-2.38 (4H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.00 (2H, s), 3.01-3.18 (2H, m), 3.63-3.77 (1H, m), 5.53 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.24-7.36 (3H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.5, 1.2\text{ Hz}$)

25 低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) :
383

実施例40

30 N- [1- (3-メチル-1-シクロヘキセニルメチル) ピペリジン-4-
イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

WO 96/33973

PCT/JF96/01128

- 77 -

3-メチル-1-シクロヘキセニルメチル メタンスルホネートを用い、
実施例 27 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.95 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.00-2.21 (21H, m), 2.60-2.89
5 (4H, m), 2.94-3.09 (1H, m), 3.15 (1H, br s), 3.61-3.80 (1H, m), 5.36-5.44 (1H, m), 6.21-6.39 (1H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.55-7.63 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₃₈N₂O₂+H)⁺として) :
10 411

実施例 41

N-[1-(4-メチル-1-シクロヘキセニルメチル) ピペリジン-4-
15 イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

4-メチル-1-シクロヘキセニルメチル メタンスルホネートを用い、
15 実施例 27 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.95 (3H, d, J = 6.0), 1.04-1.30 (2H, m), 1.31-2.17 (19H, m), 2.59-2.89 (4H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.17 (1H, s), 3.61-3.79 (1H, m), 5.49
20 -5.58 (1H, m), 6.29 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.21-7.40 (3H, m), 7.56-7.65 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₃₈N₂O₂+H)⁺として) :
411

実施例 42

25 N-[1-(2-シクロヘキセニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

2-シクロヘキセニルメチル 4-トルエンスルホネートを用い、実施例
27 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80-0.96 (1H, m), 1.05-2.39 (22H, m), 2.69-2.86 (2H,
30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 78 -

m), 2.94-3.10 (1H, m), 3.16 (1H, brs), 3.61-3.80 (1H, m), 5.57-5.65 (1H, m), 5.67-5.77 (1H, m), 6.27-6.49 (1H, m), 7.22-7.42 (3H, m), 7.56-7.65 (2H, m)

5 実施例 43

N-(1-ペンチルピペリジン-4-イル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

1-ペンチル 4-トルエンスルホネートを用い、実施例27の工程3と同様の方法で表題化合物を製造した。

10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.88 (3H, t, J=6.9), 1.10-1.76 (16H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.02-2.19 (2H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 2.95-3.20 (2H, m), 3.62-3.80 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20-7.39 (3H, m), 7.59 (2H, dd, J=8.4, 1.2 Hz)

15 実施例 44

N-[1-(トランス-3-メチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

20 トランス-3-メチルシクロヘキシルメチル 4-トルエンスルホネートを用い、実施例27の工程3と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.89 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.02-1.90 (22H, m), 1.97-2.29 (4H, m), 2.64-2.84 (2H, m), 2.94-3.10 (1H, m), 3.17 (1H, brs), 3.60-3.79 (1H, m), 6.31 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.21-7.40 (3H, m), 7.57-7.66 (2H, m)

25 低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₄₀N₂O₂+H)⁺として) :
30 413

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 79 -

実施例 4 5

N-[1-(シス-3-メチルシクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

シス-3-メチルシクロヘキシルメチル 4-トルエンスルホネートを用い、実施例 2 7 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.42-0.58 (1H, m), 0.64-0.95 (2H, m), 0.87 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.12-1.90 (19H, m), 1.95-2.18 (4H, m), 2.61-2.81 (2H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.18 (1H, brs), 3.60-3.77 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.20-7.49 (3H, m), 7.55-7.63 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 413

実施例 4 6

N-[1-(3-メチル-1-シクロペンテニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

3-メチル-1-シクロペンテニルメチル メタンスルホネートを用い、実施例 2 7 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.99 (3H, d, $J=2.9$ Hz), 1.13-1.93 (14H, m), 2.00-2.16 (3H, m), 2.20-2.38 (2H, m), 2.63-2.80 (3H, m), 2.98 (2H, s), 2.96-3.08 (1H, m), 3.08-3.30 (1H, m), 3.62-3.77 (1H, m), 5.44 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.26-7.36 (3H, m), 7.60 (2H, d, $J=7.1$ Hz)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 397

実施例 4 7

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 80 -

シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-チエニル) アセトアミド工程 1. 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-チエニル) 酢酸
の合成

シクロペンチルマグネシウム クロライドのジエチルエーテル溶液を-
40℃下30分をかけて2-チエニルグリオキシル酸5.00gのテトラヒ
ドロフラン溶液に滴下して、同温にて25分間攪拌した。反応液に1N塩酸
を加えて有機層を分取し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性としジエ
チルエーテル洗浄後再び1N塩酸で酸性にし、ジエチルエーテルで抽出し有
機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧
留去し得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁し、固形物を濾去した。溶媒
を減圧濃縮し表題化合物を得た。

工程 2. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]
-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-チエニル) アセト
アミドの合成

2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-チエニル) 酢酸を用
い、実施例 25 の工程 2 と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.36-1.82 (20H, m), 1.87 (2H, m), 2.21 (4H, m), 2.44 (2H, m), 2.81 (1H, m), 2.94 (2H, m), 3.78 (1H, m), 5.04 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=5.2, 3.6\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=3.6, 0.7\text{ Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=5.0, 0.7\text{ Hz}$)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H})^+$ として) :

391

実施例 48

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(3-チエニル) アセトアミド

3-チエニルグリオキシル酸を用い、実施例 47 と同様の方法で表題化合物を製造した。

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 81 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.37-1.77 (18H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.08-2.24 (4H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 6.35 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=5.0, 1.4\text{ Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=5.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=3.0, 1.4\text{ Hz}$)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H})^+$ として) : 391

実施例 49

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-(3-フリル)-2-ヒドロキシアセトアミド

工程 1. 3-フリルグリオキシル酸エチルの合成

3-ブロモフラン 1 ml のジエチルエーテル 6 ml 溶液に n-ブチルリチウムのヘキサン溶液を -78°C で滴下し、同温で 15 分間攪拌した。シュウ酸ジエチル 2.2 ml のジエチルエーテル 9 ml 溶液を滴下し、 -78°C で 30 分間攪拌した。反応液に同温で 1 N 塩酸 1.4 ml を加えた後、室温まで徐々に温めた。ジエチルエーテル抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) にて精製し表題化合物を得た。

工程 2. 2-シクロペンチル-2-(3-フリル)-2-ヒドロキシ酢酸の合成

3-フリルグリオキシル酸エチルを用い、実施例 27 の工程 1 と同様の方法で表題化合物を製造した。

工程 3. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-(3-フリル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

2-シクロペンチル-2-(3-フリル)-2-ヒドロキシ酢酸を用い、実施例 47 の工程 2 と同様の方法で表題化合物を製造した。

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 82 —

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.34-1.84 (16H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.09-2.25 (4H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.60-2.74 (1H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 2.90-3.30 (1H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 5.03-5.11 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.44 (1H, dd, J=2.7, 1.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.5 Hz)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₂H₃₄N₂O₃+H)⁺として) : 375

実施例 50

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-(2-フリル)-2-ヒドロキシアセトアミド

フランを用い、実施例 49 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.35-1.77 (16H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 2.05-2.23 (4H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.72-2.92 (2H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 5.03-5.12 (1H, m), 6.20 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.36 (1H, d, J=3.3 Hz), 6.39 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.38 (1H, s)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₂H₃₄N₂O₃+H)⁺として) : 375

実施例 51

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-チアゾリル)アセトアミド

チアゾールを用い、実施例 49 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.40-2.08 (18H, m), 2.10-2.27 (4H, m), 2.27-2.40 (2H,

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 83 -

m), 2.61-2.91 (3H, m), 3.62-3.85 (1H, m), 5.00-5.12 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.32-7.42 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=3.2 Hz)

5 低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₁H₃₃N₃O₂S+H)⁺として) :
392

実施例 52

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)アセトアミド

10 2-ブロモピリジンを用い、実施例 49 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.30-2.00 (18H, m), 2.03-2.23 (4H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 2.74-2.98 (3H, m), 3.62-3.80 (1H, m),
15 5.02-5.10 (1H, m), 6.23 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=5.0, 7.5 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J=9.2, 8.1 Hz), 7.93 (1H, d, J=9.1 Hz), 8.44 (1H, d, J=4.2 Hz)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₃H₃₅N₃O₂+H)⁺として) :
20 386

実施例 53

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-
シクロペンチル-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド

25 3-フルオロフェニルグリオキシル酸メチルを用い、実施例 49 の工程 2 ~ 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.10-1.76 (14H, m), 1.77-1.95 (4H, m), 2.00-2.20 (4H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 2.70-2.90 (2H, m),
30 2.92-3.14 (2H, m), 3.62-3.78 (1H,

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 84 -

m), 5.02-5.11 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.92-7.00 (1H, m), 7.25-7.41 (3H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₂₄H₃₅FN₂O₂+H)⁺として) :

5 403

実施例54

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド

10 2-フルオロフェニルグリオキシル酸メチルを用い、実施例53と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.24-1.77 (10H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.10-2.28 (4H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.74-3.06 (3H, m), 3.72-3.86 (1H, m), 4.51 (1H, brs), 5.07 (1H, tt, J=1.4, 7.0 Hz), 6.44 (1H, brt, J=7.3 Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 7.15 (1H, dt, J=1.3, 7.9 Hz), 7.22-7.32 (1H, m), 7.76 (1H, dt, J=1.3, 7.9 Hz)

20

低分解能FAB-MS (m/e, (C₂₄H₃₅FN₂O₂+H)⁺として) :

403

実施例55

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド・フマル酸塩

25

4-フルオロフェニルグリオキシル酸メチルを用い、実施例53および実施例25の工程3と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) : 1.16-2.00 (13H, m), 1.67 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.00-2.14

30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 85 -

(1 H, m), 2.34-2.46 (2 H, m), 2.88-3.14
(5 H, m), 3.40-3.56 (2 H, m), 3.77-3.90
(1 H, m), 5.02-5.11 (1 H, m), 6.69 (2 H, s),
6.97-7.06 (2 H, m), 7.56-7.66 (2 H, m)

5 低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₄H₃₅FN₂O₂+H)⁺として) :
403

実施例 56

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-
(2-イミダゾリル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシアセトアミド

10 工程 1. N-[2-(トリメチルシリル) エトキシメチル] イミダゾールの
合成

イミダゾール 2.93 g のテトラヒドロフラン溶液に氷冷下水素化ナトリウム 2.23 g を加え 25 分間攪拌した後クロロメチル 2-(トリメチルシリル) エチル エーテル 7.5 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液に
15 水を加えてクロロホルム抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=40/1) にて精製し、表題化合物 8.02 g を得た。

工程 2. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-
20 シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシメチル] イミダゾール-2-イル} アセトアミドの合成

N-[2-(トリメチルシリル) エトキシメチル] イミダゾールを用い、
実施例 49 と同様の方法で表題化合物を製造した。

工程 3. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-
25 (2-イミダゾリル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシメチル] イミダゾール-2-イル} アセトアミド 44 mg のテトラ
30 ヒドロフラン 2 ml 溶液に 60°C で 1 N テトラブチルアンモニウムフルオリ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 86 -

ドテトラヒドロフラン溶液 0.3 ml を加え、同温で 5 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてジエチルエーテル抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー [KieselgelTM 60 F₂₅₄、
5 Art 5744 (メルク社製) 展開溶媒：クロロホルム/メタノール=7/1] にて精製し、表題化合物 14 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.17-1.98 (12H, m), 1.61 (3H, m), 1.69 (3H, m), 2.06-2.27 (4H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.57-2.91 (3H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 4.73 (1H, brs), 5.03-5.13 (1H, m), 6.91-7.03 (2H, m), 7.40-7.59 (1H, m), 9.57-9.87 (1H, m)

実施例 57

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(5-チアゾリル)アセトアミド
15

5-チアゾリルグリオキシル酸エチルを用い、実施例 49 の工程 2~3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.10-1.71 (10H, m), 1.68 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.80-1.86 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.11-2.22 (4H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 2.69-2.85 (3H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 4.79 (1H, s), 5.05-5.10 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.72 (1H, d, J=2.2 Hz)
25

低分解能 FAB-MS (m/e、(C₂₁H₃₃N₃O₂S+H)⁺として) : 392

実施例 58

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-ピロリル)アセトアミド
30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 87 -

工程 1. 2-ピロリルグリオキシル酸エチルの合成

ピロール 1. 1 g および ピリジン 1. 5 g を 1, 2-ジクロロエタン 30 ml に溶解し、クロロしゅう酸エチル 2. 2 ml を加えて室温で 17 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えてジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて精製し、表題化合物 2. 1 g を得た。

工程 2. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-(2-ピロリル)グリオキシル酸アミドの合成

2-ピロリルグリオキシル酸エチル 2. 1 g をテトラヒドロフラン 10 ml 水 5 ml 混液に溶解し水酸化リチウム-水和物 1. 9 g を加えて、50℃で 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水抽出し、水層に 1 N 塩酸を加え酸性としてジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した後 N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 700 mg を加え室温で 2 時間攪拌した。4-アミノ-1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン・2 塩酸塩 990 mg、4-ジメチルアミノピリジン 48 mg および トリエチルアミン 1. 5 ml を加え、室温にて 2 晩攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝19／1）にて精製し、表題化合物 570 mg を得た。

工程 3. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-ピロリル)アセトアミド

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-(2-ピロリル)グリオキシル酸アミド 540 mg 及び過塩素酸リチウム 280 mg のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、氷冷下シクロペンチルマグネシウム クロライドのジエチルエーテル溶液を滴下し、同温にて 40 分間

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 88 —

撈拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてジエチルエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝１５／１）にて精製し、表題化合物
5 570mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.33–1.67 (10H, m), 1.61 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.81–1.89 (2H, m), 2.03–2.17 (4H, m), 2.27–2.32 (2H, m), 2.49–2.60 (1H, m), 2.72–2.81
10 (2H, m), 3.45 (1H, brs), 3.64–3.78 (1H, m), 5.03–5.09 (1H, m), 6.08–6.16 (2H, m), 6.42 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.70–6.72 (1H, m), 9.04 (1H, brs)

低分解能 FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ として) :
15 374

実施例 59

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリミジル)アセトアミド
工程 1. 2-(5-ブロモ-4-ピリミジニル)酢酸エチルの合成

20 酢酸エチル 2. 1g のテトラヒドロフラン 80ml 溶液に -78°C 下 1.5M リチウムジイソプロピルアミドヘキサン溶液 11.6ml を滴下し同温で 1 時間撈拌した。反応液に 5-ブロモピリミジン 3.35g のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を滴下し、室温へと昇温しながら 3 時間撈拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を飽
25 和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をクロロホルム 200ml に溶解し、二酸化マンガン 15g を加え室温で 24 時間撈拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～5／1）にて精製し、表題化合物 3.6g を得た。

30 工程 2. (4-ピリミジニル)グリオキシル酸エチルの合成

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 89 -

2 - (5-ブロモ-4-ピリミジニル) 酢酸エチル 2 g、N-ブロモこはく酸イミド 1.74 g および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル 100 mg の四塩化炭素 50 ml 溶液を 85°C で 2 時間攪拌した。室温に冷却後反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をアセトニトリル 30 ml に溶解した。この溶液を氷冷下ピリジン N-オキシド 4.8 g および硝酸銀 9.3 g のアセトニトリル 100 ml 溶液へ滴下し室温へと昇温し 20 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン 4 ml を加え 1 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し濾過した。濾液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 2/1）にて精製し、800 mg の白色固体を得た。この固体 350 mg、重曹 380 mg および 10% パラジウム-炭素 90 mg のエタノール 15 ml 溶液を水素雰囲気下、常圧室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後エタノールを減圧留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー [KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) 展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 12/1] にて精製し、表題化合物 110 mg を得た。

20 工程 3. 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシー-2-(4-ピリミジニル) 酢酸エチルの合成

(4-ピリミジニル) グリオキシル酸エチルを用い、実施例 27 の工程 1 と同様の方法で表題化合物を製造した。

25 工程 4. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシー-2-(4-ピリミジニル) アセトアミドの合成

4-アミノ-1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン・2 塩酸塩 85 mg のトルエン 5 ml 溶液に氷冷下 1 M トリメチルアルミニウムヘキサン溶液 0.65 ml を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液に 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシー-2-(4-ピリミジニル) 酢酸エチル 29 mg のトルエン 3 ml 溶液を加え、100°C で 18 時間加熱攪拌した。氷冷下 1 N 塩

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 90 -

酸を加えた後、飽和重曹水にてアルカリ性としクロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) 展開溶媒：クロロホルム/メタノール=9/1] にて精製し、表題化合物 6 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.99-1.98 (12 H, m), 1.63 (3 H, s), 1.70 (3 H, s), 2.08-2.43 (6 H, m), 2.74-2.96 (3 H, m), 3.65-3.82 (1 H, m), 5.04-5.13 (1 H, m), 5.60 (1 H, s), 7.44 (1 H, brd, J=7.8 Hz), 7.96 (1 H, brd, J=5.4 Hz), 8.74 (1 H, d, J=5.4 Hz), 9.13 (1 H, brs)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₂H₃₄N₄O₂+H)⁺として) : 387

実施例 60

N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(5-チアゾリル)アセトアミド

工程 1. 4-アミノ-1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン・2塩酸塩の合成

シクロヘプチルメチルメタンスルホネートを用い、実施例 22 の工程 2 ~ 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

工程 2. N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(5-チアゾリル)アセトアミドの合成

実施例 57 で得た 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(5-チアゾリル)酢酸および 4-アミノ-1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン・2塩酸塩を用い実施例 22 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.04-1.80 (24 H, m), 1.88-1.93 (1 H, m), 2.00-2.14 (4 H,

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 91 -

m), 2.65-2.75 (3H, m), 3.66-3.81 (1H, m)
4.79 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.49
(1H, d, J=2.2 Hz), 8.72 (1H, d, J=2.2 Hz)
低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₃H₃₇N₃O₂S+H)⁺として):
420

実施例 61

N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロ
ペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-チエニル)アセトアミド

実施例 47 で得た 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(5-チエ
ニル)酢酸および 4-アミノ-1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン・
2 塩酸塩を用い実施例 22 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.30-1.80 (22H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 1.98-2.17 (4H, m), 2.66-2.89 (4H, m), 3.65-3.78 (1H, m), 3.70-4.08 (1H, m), 6.34 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.96 (1H, dd, J=5.0, 3.6, Hz), 7.07 (1H, dd, J=3.6, 1.2 Hz), 7.26 (1H, dd, J=5.0, 1.2 Hz)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₄H₃₈N₂O₂S+H)⁺として):
419

実施例 62

N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-
フリル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシアセトアミド

実施例 50 で得た 2-シクロペンチル-2-(2-フリル)-2-ヒドロ
キシ酢酸および 4-アミノ-1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン・2
塩酸塩を用い実施例 22 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.32-1.98 (24H, m), 1.98-2.15 (4H, m), 2.57-2.80 (3H, m), 3.69-3.83 (1H, m), 4.14 (1H, s), 6.17 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.35 (1H, d, J=3.3 Hz),

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 92 -

6. 38 (1H, dd, $J=3.3, 0.9$ Hz), 7. 36 (1H, d, $J=0.9$ Hz)

実施例 6 3

N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロ
ペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-チアゾリル)アセトアミド

実施例 5 1 で得た 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-チアゾリル)酢酸および 4-アミノ-1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン・2 塩酸塩を用い実施例 2 2 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 00-1. 18 (2H, m), 1. 19-1. 84 (23H, m), 1. 85-1. 97 (1H, m), 1. 98-2. 18 (3H, m), 2. 60-2. 81 (3H, m), 3. 66-3. 81 (1H, m), 5. 05 (1H, s), 7. 29 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7. 38 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7. 71 (1H, d, $J=3.3$ Hz)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H})^+$ として) : 420

実施例 6 4

N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロ
ペンチル-2-ヒドロキシ-2-(3-チエニル)アセトアミド

2-チエニルグリオキシル酸エチルおよび 4-アミノ-1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン・2 塩酸塩を用い、実施例 5 8 の工程 2~3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 01-1. 92 (25H, m), 1. 96-2. 18 (4H, m), 2. 62-2. 94 (3H, m), 3. 21 (1H, brs), 3. 64-3. 80 (1H, m), 6. 31 (1H, brd, $J=6.8$ Hz), 7. 19 (1H, dd, $J=5.0, 1.4$ Hz), 7. 25-7. 34 (2H, m)

実施例 6 5

N-[1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-シクロ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 93 -

ペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル) アセトアミド

実施例52で得た2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル) 酢酸および4-アミノ-1-(シクロヘプチルメチル) ピペリジン・2塩酸塩を用い実施例22の工程4と同様の方法で表題化合物を製造した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.96-1.16, (4H, m), 1.32-1.78 (20H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 1.98-2.09 (4H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 2.86-2.96 (1H, m), 3.62-3.76 (1H, m), 6.21 (1H, brs), 7.21-7.26 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.69-7.45 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.43-8.45 (1H, m)
10 低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 414

実施例66

15 N-[1-(シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(3-フルオロフェニル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシアセトアミド

実施例53で得た2-(3-フルオロフェニル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ酢酸および4-アミノ-1-(シクロヘプチルメチル) ピペリジン・2塩酸塩を用い実施例22の工程4と同様の方法で表題化合物を製造した。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.00-1.28 (3H, m), 1.28-1.90 (22H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.90-3.04 (1H, m), 3.08 (1H, s), 3.62-3.78 (1H, m), 6.34 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.90-7.00 (1H, m), 7.24-7.42 (3H, m)

25 低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 431

実施例67

30 N-[1-(シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(2-

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 94 —

フルオロフェニル) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシアセトアミド

実施例 54 で得た 2 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ酢酸および 4 - アミノ - 1 - (シクロヘプチルメチル) ピペリジン・2 塩酸塩を用い実施例 22 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.00 - 1.15 (2H, m), 1.30 - 1.82 (22H, m), 1.86 - 2.12 (5H, m), 2.58 - 2.75 (2H, m), 2.86 - 3.01 (1H, m), 3.65 - 3.80 (1H, m), 4.59 - 4.62 (1H, m), 6.30 - 6.46 (1H, m), 6.96 - 7.08 (1H, m), 7.15 (1H, dt, $J=1.3, 7.9\text{ Hz}$), 7.22 - 7.31 (1H, m), 7.77 (1H, dt, $J=1.3, 7.9\text{ Hz}$)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 431

実施例 68

N - [1 - (シクロヘプチルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド

実施例 55 で得た 2 - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ酢酸および 4 - アミノ - 1 - (シクロヘプチルメチル) ピペリジン・2 塩酸塩を用い実施例 22 の工程 4 と同様の方法で表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.00 - 1.30 (3H, m), 1.30 - 1.92 (22H, m), 1.92 - 2.15 (4H, m), 2.62 - 2.76 (2H, m), 2.92 - 3.10 (1H, m), 3.04 (1H, s), 3.60 - 3.74 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.96 - 7.06 (2H, m), 7.54 - 7.62 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 431

実施例 69

WO 96/33973

PCT/JF96/01128

- 95 -

N- [1- (2-シクロペンチルエチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

2-シクロペンチルエチル メタンスルホネートを用い、実施例27の工程3と同様の方法で表題化合物を製造した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.03-1.28 (2H, m), 1.42-1.90 (21H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.29-2.35 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.00-3.14 (2H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.23-7.36
10 (3H, m), 7.57-7.61 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) :
399

実施例70

15 N- [1- (シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

シクロオクチルカルバルデヒドを用い、実施例33と同様の方法で表題化合物を製造した。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.07-1.25 (1H, m), 1.35-2.17 (25H, m), 2.40-2.84 (6H, m), 2.99-3.16 (1H, m), 3.49-3.64 (2H, m), 3.85-4.01 (1H, m), 6.88 (1H, brd, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21-7.41 (3H, m), 7.59 (2H, brd, $J=8.3\text{ Hz}$)

実施例71

25 N- [1- (4-メチルペンチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2- (2-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセトアミド・塩酸塩

5-ブロモ-2-メチルペンタンを用い、実施例27の工程3および実施例22の工程5と同様の方法で表題化合物を製造した。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 0.92 (6H, d, $J=6.$

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 96 —

6 Hz), 1.20–2.14 (18 H, m), 2.93–3.16 (6 H, m), 3.50–3.63 (2 H, m), 3.79–3.90 (1 H, m), 7.20–7.31 (3 H, m), 7.60 (2 H, d, J = 7.3 Hz)

5 実施例 7 2

N-[1-(トランス-4-メチルシクロペンチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド

10 トランス-4-メチルシクロペンチルメチル メタンスルホネートを用い、実施例 2 7 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.86 (3 H, d, J = 6.9 Hz), 1.15–1.98 (22 H, m), 1.91–2.02 (2 H, m), 2.05 (2 H, d, J = 7.3 Hz), 2.63–2.71 (2 H, m), 2.93–3.06 (1 H, m), 3.18 (1 H, s), 3.60–3.73 (1 H, m), 6.25 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.21–7.37 (3 H, m), 7.59 (2 H, d, J = 7.5 Hz)

15 低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₄₀N₂O₂+H)⁺として) : 413

20 実施例 7 3

N-[1-(ビスクロ[3.3.0]オクタン-3-イルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

25 ビシクロ[3.3.0]オクタン-2-カルバルデヒドを用い実施例 3 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) : 1.02–1.75 (18 H, m), 1.86–2.00 (2 H, m), 2.01–2.22 (2 H, m), 2.23–2.41 (1 H, m), 2.43–2.60 (2 H, m), 2.95–3.23 (5 H, m), 3.50–3.63 (2 H, m), 3.77–3.95 (1 H, m), 7.18–7.33 (3 H,

WO 96/33973

PCT/JF96/01128

— 97 —

m), 7.56–7.64 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e、(C₂₆H₄₀N₂O₂+H)⁺として) :

425

実施例 74

5 N-[1-(ビスクロ[4.1.0]ヘプター-7-イルメチル)ピペリジ
ン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセ
トアミド

ビスクロ[4.1.0]ヘプター-2-イルメチル 4-トルエンシルホ
ネートを用い実施例 27 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を製造した。

10 ¹H-NMR (CD₃Cl, δ ppm) : 0.49–0.59 (1H, m), 0.60–0.72 (2H, m), 1.08–1.38 (4H, m), 1.41–2.00 (16H, m), 2.04–2.24 (2H, m), 2.30 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.82–3.18 (4H, m), 3.63–3.81 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.23–7.40 (3H, m), 7.61 (2H, d, J=7.8 Hz)

15

製剤例 1

	<u>一錠あたりのmg数</u>
実施例 28 の化合物	5.0
20 乳糖	103.8
結晶セルロース	20.0
部分アルファー化デンプン	20.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>1.2</u>
	計 150.0mg

25 実施例 28 の化合物 20.0 g、乳糖 415.2 g、結晶セルロース 80 g 及び部分アルファー化デンプン 80 g を V 型混合機を用いて混合した後、ステアリン酸マグネシウム 4.8 g を加え混合した。混合末を常法に従い打錠し直径 7.0 mm、1 錠の重量 150 mg の錠剤 3000 錠を得た。

製剤例 2

30	<u>一錠あたりのmg数</u>
----	------------------

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 98 —

製剤例 1 の錠剤	1 5 0
ヒドロキシプロピルセルロース 2 9 1 0	3. 6
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	0. 7
二酸化チタン	<u>0. 7</u>
計	1 5 5 m g

5

ヒドロキシプロピルセルロース 2 9 1 0 10. 8 g 及びポリエチレングリコール 6 0 0 0 2. 1 g を精製水 1 7 2. 5 g に溶解した後、二酸化チタン 2. 1 g を分散し、コーティング液を調製した。別に調製した製剤例 1 の錠剤 3 0 0 0 錠にハイコーターミニを用いてコーティング液をスプレー

10

コーティングし、重量 1 5 5 m g のフィルムコート錠を得た。

製剤例 3

実施例 2 8 の化合物 0. 1 g を生理食塩水 9 0 0 m l に溶解し、更に生理食塩水を加えて全量を 1 0 0 0 m l とした後、孔径 0. 2 5 μ m のメンブランフィルターで除菌濾過した。この溶液を 1 m l ずつ滅菌処理したアンプル

15

に分注し、吸入液剤とした。

製剤例 4

実施例 2 8 の化合物 1 0 g と乳糖 7 0 g を均一に混合し、混合末 1 0 0 m g を専用の粉末吸入器に充填し、粉末吸入製剤（1 吸入 4 0 0 μ g）とした。

20

産業上の利用可能性

本発明の 1, 4 - ジ置換ピペリジン誘導体は選択的ムスカリン M₃ 受容体拮抗作用を有することにより、副作用が少なく安全で有効な、喘息、慢性気道閉塞および肺繊維症等の呼吸器系疾患、頻尿、尿意切迫感および尿失禁等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患、過敏性大腸および消化管の痙攣もしくは運動機能亢進等の消化器系疾患の治療または予防剤として有用である。

25

30

WO 96/33973

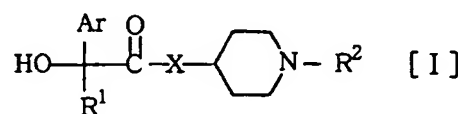
PCT/JF96/01128

- 99 -

請 求 の 範 囲

(1) 一般式 [I]

5



10

[式中、Arは環上の任意の1～2個の水素原子がハロゲン原子および低級アルキル基よりなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、または酸素原子、窒素原子及び硫黄原子よりなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有する5または6員のヘテロ芳香環基を表し、R¹は炭素数3～6個のシクロアルキル基または炭素数3～6個のシクロアルケニル基を表し、R²は炭素数5～15個の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、そしてXはOまたはNHを表す]で示される新規な1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体及び薬学的に許容されうる塩。

15

(2) Arが、環上の任意の1～2個の水素原子がフッ素原子およびメチル基よりなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、または2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、3-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、2-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基である請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

20

(3) R¹が炭素数3～6個のシクロアルキル基または炭素数3～6個のシクロアルケニル基、特にシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロペンテニル基である請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

25

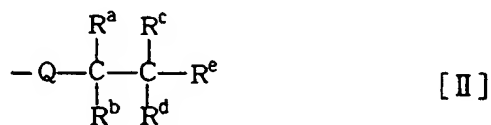
(4) XがNHである請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 100 —

(5) R²が下記式

5

〔式中、Qがメチレン基、エチレン基、トリメチレン基またはテトラメチレン基を表し、R^aおよびR^cがそれぞれ水素原子を表すか、またはR^aおよびR^cは一緒になって単結合を形成し、R^b、R^dおよびR^eが同一もしくは相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基または炭素数3～8個のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基を表すか、或いはR^bとR^dまたはR^bとR^eは、それぞれ一緒になって炭素数3～8個のシクロアルキル基またはシクロアルケニル基を形成する〕で示される基である請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

10

15

20

25

(6) R²が炭素数5～15個の直鎖状もしくは分岐状のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基もしくはシクロアルキルアルケニル基、ビスシクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスシクロアルキルアルキル基もしくはビスシクロアルキルアルケニル基、シクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル基もしくはシクロアルケニルアルケニル基、ビスシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスシクロアルケニルアルキル基もしくはビスシクロアルケニルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基またはシクロアルケニルアルキニル基である請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

30

(7) N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]
 -2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
 N-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)-2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
 N-{1-[(Z)-3-ヘキセニル] ピペリジン-4-イル}-2-シク

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 101 -

ロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- {1- [(E)-3-ヘキセニル] ピペリジン-4-イル} -2-シクロ
ロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (6-メチル-5-ヘプテニル) ピペリジン-4-イル] -2-
5 シクロロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-
シクロロブチル-2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセトアミ
ド、
N- [1- (5-メチル-4-ヘキセニル) ピペリジン-4-イル] -2-
10 シクロロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (4-メチルペンチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロロ
ブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (4-メチル-2-ペンチニル) ピペリジン-4-イル] -2-
シクロロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
15 N- [1- (5-メチル-3-ヘキシニル) ピペリジン-4-イル] -2-
シクロロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-
シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- {1- [(4S)-4-メチルヘキシル] ピペリジン-4-イル} -2-
20 -シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (4, 5-ジメチル-4-ヘキセニル) ピペリジン-4-イル]
-2-シクロロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-
シクロプロピル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
25 N- {1- [(4S)-4-メチルヘキシル] ピペリジン-4-イル} -2-
-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- {1- [(4S)-4-メチルヘキシル] ピペリジン-4-イル} -2-
30 -シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 102 -

(2R) - N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (1 - シクロペンテン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

[1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテート、

5 [(4 - メチルペンチル) ピペリジン - 4 - イル] 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテート、

[1 - (1 - シクロヘキシルエチル) ピペリジン - 4 - イル] 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテート、

10 (2R) - N - {1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジン - 4 - イル} - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
[1 - (3 - シクロペンチリデンプロピル) ピペリジン - 4 - イル] 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテート、

15 N - [(E) - 1 - (4 - メチル - 4 - ヘキセニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

N - [(Z) - 1 - (4 - メチル - 4 - ヘキセニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

(2R) - N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

20 N - {1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジン - 4 - イル} - 2 - シクロブチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

25 (2R) - N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

(2R) - N - {1 - [(4S) - 4 - メチルヘキシル] ピペリジン - 4 - イル} - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

30 N - [1 - (E) - (4 - メチル - 2 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 103 —

- N- [1- (E) - (4-メチル-2-ヘキセニル) ピペリジン-4-イル] - 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] - 2-シクロ
ペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
5 N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] - 2-シクロ
ペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
(2R) - N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -
2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
(2R) - N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -
10 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (1-シクロヘプテニルメチル) ピペリジン-4-イル] - 2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (1-シクロヘキセニルメチル) ピペリジン-4-イル] - 2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
15 N- [1- (シクロペンチルメチル) ピペリジン-4-イル] - 2-シクロ
ペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (1-シクロペンテニルメチル) ピペリジン-4-イル] - 2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (3-メチル-1-シクロヘキセニルメチル) ピペリジン-4-
20 イル] - 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミ
ド、
N- [1- (4-メチル-1-シクロヘキセニルメチル) ピペリジン-4-
イル] - 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミ
ド、
25 N- [1- (2-シクロヘキセニルメチル) ピペリジン-4-イル] - 2-
シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- (1-ペンチルピペリジン-4-イル) - 2-シクロペンチル-2-ヒ
ドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
N- [1- (トランス-3-メチルシクロヘキシルメチル) ピペリジン-4
30 -イル] - 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミ

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 104 -

ド、

N- [1- (シス-3-メチルシクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

5 N- [1- (3-メチル-1-シクロペンテニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (2-チエニル) アセトアミド、

10 N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (3-チエニル) アセトアミド、

N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2- (3-フリル) -2-ヒドロキシアセトアミド、

N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2- (2-フリル) -2-ヒドロキシアセトアミド、

15 N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (2-チアゾリル) アセトアミド、

N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (2-ピリジル) アセトアミド、

20 N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2- (3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセトアミド、

N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2- (2-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセトアミド、

25 N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセトアミド、

30 N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-イミダゾリル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシアセトアミド、

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 105 -

- N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (5-チアゾリル) アセトアミド、
- N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (2-ピロリル) アセトアミド、
- 5 N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (4-ピリミジル) アセトアミド、
- N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (5-チアゾリル) アセトアミド、
- N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (2-チエニル) アセトアミド、
- 10 N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-フリル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシアセトアミド、
- N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (2-チアゾリル) アセトアミド、
- 15 N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (3-チエニル) アセトアミド、
- N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2- (2-ピリジル) アセトアミド、
- N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (3-フルオロフェニル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシアセトアミド、
- 20 N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-フルオロフェニル) -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシアセトアミド、
- N- [1- (シクロヘプチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセトアミド、
- 25 N- [1- (2-シクロペンチルエチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
- N- [1- (シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、
- N- [1- (4-メチルペンチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2- (2-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセトアミド、
- 30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

- 106 -

N- [1- (トランス-4-メチルシクロペンチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2- (2-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセトアミドおよび

5 N- [1- (ビスクロ [3. 3. 0] オクター-3-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

ならびにこれらの化合物の薬学的に許容しうる塩よりなる群から選ばれる請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

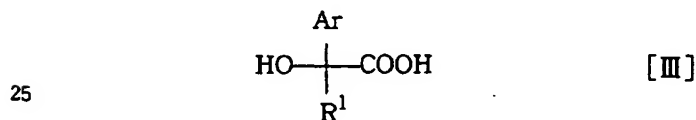
10 (8) (2R) -N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドである請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

(9) 請求項1記載の一般式 [I] の1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩および1種以上の薬学的に許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

15 (10) 喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、排尿障害、消化管の痙攣または運動機能亢進の治療または予防のために使用される請求項9記載の医薬組成物。

20 (11) 請求項1記載の一般式 [I] の1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩を患者に投与することからなる、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、排尿障害、過敏性大腸、消化管の痙攣または運動機能亢進の治療または予防法。

(12) (a) 一般式 [III]

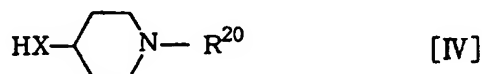


[式中、Ar および R¹ は前記の意味を有する] で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を、一般式 [IV]

WO 96/33973

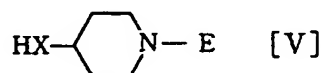
PCT/JP96/01128

— 107 —

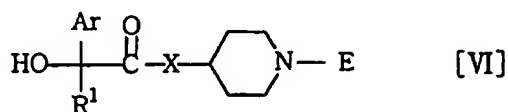


〔式中、 R^{20} は炭素数5～15個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基
または保護もしくは未保護のオキシ基を有する炭素数2～14個の飽和もし
くは不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、そしてXは前記の意味を有する〕で
示される化合物またはその塩と反応させ、そして R^{20} が保護もしくは未保護
のオキシ基を有する炭素数2～14個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水
素基である場合には、得られる生成物を、必要に応じて脱保護したのち、ウ
ィティット反応に付し、そして更に必要に応じて、存在する二重結合を還元
するか、或いは

(b) 上記一般式〔I I I〕のカルボン酸またはその反応性誘導体を一般式
〔V〕



〔式中、Eはイミノ基の保護基を表し、Xは前記の意味を有する〕で示され
る化合物またはその塩と反応させ、得られる一般式〔V I〕



20

〔式中、Ar、 R^1 、XおよびEは前記の意味を有する〕で示される化合物
を脱保護した後、一般式〔V I I〕または〔V I I I〕



〔式中、 R^{21} および R^{22} は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子または
低級アルキル基を表し、 R^{23} は水素原子または炭素数1～12個の飽和もし
くは不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、Lは脱離基を表し、そして R^{20} は前
記の意味を有する〕で示される化合物と、必要に応じて、塩基の存在下に反
応させ、そして R^{20} が保護もしくは未保護のオキシ基を有する炭素数2～
14個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基である式〔V I I〕の化合

30

WO 96/33973

PCT/JP96/01128

— 108 —

物または式 [V I I I] の化合物を反応させた場合には、得られる生成物を、必要に応じて脱保護したのち、ウィティッヒ反応に付し、そして更に必要に応じて、存在する二重結合を還元するか、或いは

(c) 上記一般式 [V I] の化合物を脱保護した後、一般式 [I X]

5



[式中、 R^{24} は炭素数4～14個の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基を表す] で示される化合物と還元的アルキル化反応に付すことからなる請求項1記載の一般式 [I] の1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体の製造方法。

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl⁶ C07D211/46, 211/58, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K31/445, 31/505// (C07D401/12, 211:00, 213:00), (C07D401/12, 211:00, 235:00) (C07D401/12, 207:00, 211:00)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl⁶ C07D211/46, 211/58, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K31/445, 31/505// (C07D401/12, 211:00, 213:00), (C07D401/12, 211:00, 235:00)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 1-131145, A (Institut de Anjeri S.p.A.), May 24, 1989 (24. 05. 89) & EP, 309424, A	1-10, 12
A	Otto, C. A. et al., Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B, Nucl. Med. Biol., Vol. 16, No. 1 (1989) pp. 51-55	1-10, 12
A	Tang, L. C. et al., Gen. Pharmac., Vol. 22, No. 3 (1991), pp. 485-490	1-10, 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
July 15, 1996 (15. 07. 96)

Date of mailing of the international search report
July 23, 1996 (23. 07. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01128

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 11 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01128

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(C07D401/12, 211:00, 239:00) (C07D405/12, 211:00, 307/00)
(C07D409/12, 211:00, 333:00) (C07D417/12, 211:00, 277:00)

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

(C07D401/12, 207:00, 211:00) (C07D401/12, 211:00, 239:00)
(C07D405/12, 211:00, 307/00) (C07D409/12, 211:00, 333:00)
(C07D417/12, 211:00, 277:00)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 96/01128	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁸ C07D211/46, 211/58, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K31/445, 31/505// (C07D401/12, 211:00, 213:00), (C07D401/12, 211:00, 235:00) (C07D401/12, 207:00, 211:00) (C07D401/12, 211:00, 239:00) (C07D405/12, 211:00, 307/00) (C07D409/12, 211:00, 333:00) (C07D417/12, 211:00, 277:00)			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁸ C07D211/46, 211/58, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K31/445, 31/505// (C07D401/12, 211:00, 213:00), (C07D401/12, 211:00, 235:00) (C07D401/12, 207:00, 211:00) (C07D401/12, 211:00, 239:00) (C07D405/12, 211:00, 307/00) (C07D409/12, 211:00, 333:00) (C07D417/12, 211:00, 277:00)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	J P, 1-131145, A (イステイテュート デ アンジェリ ソチエタ ペル アツイオーニ) 24, 5月, 1989 (24. 05. 89) & EP, 3 094 24, A	1-10, 12	
A	Otto, C. A. et al., Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B, Nucl. Med. Biol., Vol. 16, No. 1 (1989) pp. 51-55	1-10, 12	
A	Tang, L. C. et al., Gen. Pharmac., Vol. 22, No. 3 (1991), pp. 485-490	1-10, 12	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日	
16.07.96		23.07.96	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一	
		4 C	9 2 8 4
		電話番号 03-3581-1101 内線 3453	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/01128

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 11 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(vi) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)